

**DIE INVLOED VAN DIE ALLERGIESE REAKSIE OP DIE  
RESPIRATORIESE SISTEEM, MET SPESIFIEKE VERWYSING NA DIE  
ROL VAN DIE RONDEWURM, *ASCARIS LUMBRICOIDES***

deur

**MAGDALENA VERMEULEN**

Tesis ingelewer ter gedeeltelike voldoening aan die vereistes vir die graad van

**MAGISTER IN NATUURWETENSKAPPE**



aan die

**UNIVERSITEIT VAN STELLENBOSCH**

**STUDIELEIER**

**: DR. A.W. VAN RIJSWIJK**

**MEDE-STUDIELEIER**

**: DR. S. KLING**

**MAART 1995**

## VERKLARING

Ek, die ondergetekende verklaar hiermee dat die werk in hierdie tesis vervat, my eie oorspronklike werk is wat nog nie vantevore in die geheel of gedeeltelik by enige ander universiteit ter verkryging van 'n graad voorgelê is nie.

HANDTEKENING

DATUM

## OPSOMMING

<b>TITEL:</b>	Die invloed van die allergiese reaksie op die respiratoriese sisteem, met spesifieke verwysing na die rol van die rondewurm, <u>Ascaris lumbricoides</u>
<b>NAAM:</b>	Magdalena Vermeulen
<b>STUDIELEIER:</b>	Dr. A.W. van Rijswijk
<b>MEDE-STUDIELEIER:</b>	Dr. S. Kling
<b>DEPARTEMENT:</b>	Mens- en Dierfisiologie
<b>FAKULTEIT:</b>	Natuurwetenskap
<b>UNIVERSITEIT:</b>	Stellenbosch
<b>GRAAD:</b>	M.Sc. Fisiologie

Die doel van hierdie studie was om ondersoek in te stel na die invloed wat die allergiese reaksie uitoefen op die respiratoriese sisteem. Daar is verder ook aandag gegee aan die uitwerking van parasiet infestasies (met spesifieke verwysing na die rondewurm, Ascaris lumbricoides) op die normale funksionering van die respiratoriese sisteem.

'n Loodsstudie is eerstens uitgevoer ten einde normale immunoglobulien E (IgE) vlakke vir Kleurling pasgeborenes te bepaal. IgE bepalings is gedoen op die nawelstring bloed van 'n groep Kleurling babas in die Wes-Kaap. Die RIA tegniek is vir hierdie doel gebruik. Hoewel 'n gemiddelde waarde verkry is, is dit egter noodsaaklik dat meer gekontroleerde studies wat 'n wye verskeidenheid van faktore in ag neem, uitgevoer sal moet word alvorens aparte verwysingswaardes vir hierdie bevolkingsgroep saamgestel kan word.

Die voorkoms van een van die belangrikste effektor selle in die allergiese reaksie, naamlik eosinofiele, is bepaal in die bloed van 'n groep asma pasiënte. Die eosinofiele is getel deur gebruik te maak van die telkamer metode. In al die gevalle was die eosinofiel vlakke verhoog.

Die invloed van Ascaris lumbricoides op die respiratoriese sisteem is vanuit twee oogpunte ondersoek, naamlik die uitlokking van 'n allergiese respons in die gasheer en die invloed van hierdie parasiet op een van die parameters van longfunksie, naamlik "peak expiratory flow" (PEF) vlakke. In die eerste geval is die mate van teenwoordigheid van Ascaris allergeene in 'n groep asma pasiënte bepaal deur gebruik te maak van die RAST tegniek. Die insidensie van allergie teen hierdie allergeene was egter nie hoog nie. Tweedens is die PEF waardes van twee groepe proefpersone (die een groep geïnfesteer met Ascaris lumbricoides en die ander groep nie) met mekaar vergelyk. Daar was egter nie 'n beduidende verskil tussen die waardes van die twee groepe nie. Parasiet ova is geïdentifiseer deur die maak van eenvoudige nat stoelgang smere en die ondersoek daarvan onder 'n ligmiroskoop.

In hierdie studie word die komplekse aard van die interaksie tussen parasiete en die respiratoriese sisteem duidelik na vore gebring. Verdere studies is nodig ten einde die verband tussen hierdie twee faktore te bepaal.

## ABSTRACT

<b>TITLE:</b>	The influence of the allergic reaction on the respiratory system, with specific reference to the role of the roundworm, <u>Ascaris lumbricoides</u>
<b>NAME:</b>	Magdalena Vermeulen
<b>SUPERVISOR:</b>	Dr. A.W. van Rijswijk
<b>CO-SUPERVISOR:</b>	Dr. S. Kling
<b>DEPARTMENT:</b>	Human and Animal Physiology
<b>FACULTY:</b>	Science
<b>UNIVERSITY:</b>	Stellenbosch
<b>DEGREE:</b>	M.Sc. Physiology

The aim of this study was to investigate the influence of the allergic reaction on the respiratory system. The influence of parasite infestation (with specific reference to the roundworm, Ascaris lumbricoides) on the normal functioning of the respiratory system was also investigated.

Firstly a pilot study was done to determine the normal immunoglobulin E (IgE) levels of coloured newborns in the Western Cape. The cord blood IgE values of a group of coloured newborns were determined by using the RIA technique. Although a mean value was reached, it is important for more controlled studies, that would take into account a variety of factors, to be done before determining separate reference values for this population.

The levels of one of the most important effector cells in the allergic reaction, namely eosinophils, were determined in a group of asthma patients by using the counting chamber method. In all the cases the eosinophil levels were elevated

The influence of Ascaris lumbricoides on the respiratory system was investigated from two different points of view, namely the possible allergic reactions it could induce in the host and secondly by determining the influence of this parasite on one of the parameters of the respiratory system, namely the peak expiratory flow (PEF)

values. In the first case the presence of specific Ascaris allergens in a group of asthma patients was determined by using the RAST technique. The incidence of these specific allergens was however not high. Secondly the PEF values of two groups (the one group was infested with the roundworm and the other not) were compared. Wet stool mounts were investigated under a light microscope to identify parasite ova. There was however no significant difference in PEF values between these two groups.

This study underlines the complex interaction between parasites and the respiratory system. Further studies in this regard are needed in order to fully understand the nature of this interaction.

### **BEDANKINGS:**

Die skrywer wil van die geleentheid gebruik maak om die volgende persone te bedank vir hul bydrae:

Die personeel van die Tygerberg en Conradie hospitale in hul bydrae tot die insameling van bloedmonsters

My ouers wat my nog altyd ondersteun en in my geglo het

Drr. Van Rijswijk en Kling, my studie- en mede-studieleier onderskeidelik

Al die proefpersone wat aan die ondersoeke deelgeneem het

Stefan en Danie vir hul hulp met die rekenaar

Marguerite en Vittoria vir hul bydrae in die insameling van data

Die SNO en Stellenbosch 2000 beursskemas vir hul finansiële bydrae

My Verlosser, Jesus Christus, met wie se krag ek tot alles in staat is

## LYS VAN AFKORTINGS

AD	: Atopiese dermatitis
<u>A. lumbricoides</u>	: <u>Ascaris lumbricoides</u>
<u>A. suum</u>	: <u>Ascaris suum</u>
ADCC	: "Antibody dependent cellular cytotoxicity"
C	: Celsius
Ci	: Curie
CD40-L	: CD-40 Ligand
C <sub>ε</sub> 2	: Konstante area van IgE
C <sub>H</sub>	: Konstante deel van die swaar ketting
C <sub>L</sub>	: Konstante deel van die ligte ketting
cm	: Sentimeter (10 <sup>-2</sup> meter)
DNA	: Deoksiribonukleïensuur
EAF	: "Eosinophil activating factor"
EBV	: Epstein Barr virus
ECF-A	: "Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis"
ECP	: "Eosinophil cationic protein"
EDN	: "Eosinophil derived protein"
EDTA	: Etileen-diamien-tetra asynsuur
ELAM-1	: "Endothelial leucocyte adhesion molecule"
<u>E. vermicularis</u>	: <u>Enterobius vermicularis</u>
EPO	: "Eosinophil peroxidase"
EPX	: "Eosinophil protein X"
ES	: Ekskretoriese-sekretoriese
ESP	: "Eosinophil stimulation promotor"
Fab	: "Antibody" fragment van 'n immunoglobulien
Fc	: "Crystallizable" fragment van 'n immunoglobulien
FcεRI	: Hoë affiniteitsreseptor vir IgE
FcεRII/CD23	: Lae affiniteitsreseptor vir IgE
FDC	: Follikulêre dendritiese sel



g	: Gram ( $10^{-3}$ kg)
GM-CSF	: "Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor"
GMP-140	: "Granule membrane protein" 140
HC	: Hidrokortisoon
H-ketting	: Swaar ketting van 'n immunoglobulien
<u>H. nana</u>	: <u>Hymenolepis nana</u>
I	: Jodium
$^{125}\text{I}$	: Radio-aktief gemerkte jodium
ICAM	: "Intercellular adhesion molecule"
IFN- $\alpha$	: Interferon alfa
IFN- $\delta$	: Interferon gamma
Ig	: Immunoglobulien
IL	: Interleukin
k	: Kilo
KI	: Kaliumjodied
l	: Liter
LAR	: "Late asthmatic reaction"
LFA-1	: "Lymphocyte function-associated antigen"
L-ketting	: Ligte ketting van 'n immunoglobulien
LLN	: Laer limiet van normaliteit
LPR	: "Late phase reaction"
LTB <sub>4</sub>	: Leukotrien B <sub>4</sub>
MBP	: "Major basic protein"
M-ECEF	: "Monocyte-eosinophil-cytotoxicity-enhancing factor"
MHC	: "Major histocompatibility complex"
$\mu\text{l}$	: Mikroliter ( $10^{-6}$ liter)
$\mu\text{m}$	: Mikrometer ( $10^{-6}$ meter)
ml	: Milliliter ( $10^{-3}$ liter)
mm	: Millimeter ( $10^{-3}$ meter)
mRNA	: BoodsAPPER ribonukleïensuur
NaCl	: Natriumchloried
NK	: "Natural killer" selle

PAF	: "Platelet activating factor"
PEF	: "Peak expiratory flow"
PGE2	: Prostaglandien E2
P-K	: Prausnitz-Kustner reaksie
PRIST	: "Paper-disc radio-immunosorbent test"
RAST	: "Radio allerge sorbent test"
RIA	: "Radioimmunoassay"
SVK	: Spysverteringskanaal
TGF- $\beta$ 2	: "Transforming growth factor $\beta$ 2"
Th	: T-helper sel
<u>T. trichiura</u>	: <u>Trichuris trichiura</u>
U	: "Units"
V <sub>H</sub>	: Veranderlike area van immunoglobulien swaar ketting
V <sub>L</sub>	: Veranderlike area van immunoglobulien ligte ketting
VLA-4	: "Very late activation antigen-4"
VCAM-1	: "Vascular cell adhesion molecule-1"

## LYS VAN FIGURE

<b>FIGUUR 2.1</b>	Rol van IgE in die verloop van die allergiese reaksie	<b>6</b>
<b>Figuur 2.2</b>	Diagrammatiese voorstelling van 'n immunoglobulien monomeer	<b>7</b>
<b>Figuur 2.3</b>	Struktuur van die hoë affiniteitsreseptor vir IgE	<b>10</b>
<b>Figuur 2.4</b>	Standaardkurwe vir IgE RIA	<b>19</b>
<b>Figuur 2.5</b>	IgE nawelstring konsentrasie tussen 0 en 2 kU/l	<b>20</b>
<b>Figuur 2.6</b>	IgE nawelstring konsentrasie tussen 2 en 4 kU/l	<b>21</b>
<b>Figuur 3.1</b>	Lewensiklus van die rondewurm, <u>Ascaris lumbricoides</u>	<b>28</b>
<b>Figuur 3.2</b>	Glukose katabolisme van <u>Ascaris lumbricoides</u>	<b>31</b>
<b>Figuur 3.3</b>	Gefertiliseerde <u>Ascaris lumbricoides</u> ovum	<b>36</b>
<b>Figuur 3.4</b>	Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met parasiete (skool A)	<b>38</b>
<b>Figuur 3.5</b>	Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met <u>Ascaris lumbricoides</u> (skool A)	<b>38</b>

<b>Figuur 3.6</b>	Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met parasiete (skool B)	<b>40</b>
<b>Figuur 3.7</b>	Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met <u>Ascaris lumbricoides</u> (skool B)	<b>41</b>
<b>Figuur 3.8</b>	Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met parasiete (beide skole)	<b>42</b>
<b>Figuur 3.9</b>	Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met <u>Ascaris lumbricoides</u> (beide skole)	<b>42</b>
<b>Figuur 3.10</b>	Ovum van <u>Trichuris trichiura</u>	<b>43</b>
<b>Figuur 3.11</b>	Ovum van <u>Hymenolepis nana</u>	<b>43</b>
<b>Figuur 3.12</b>	Ovum van <u>Enterobius vermicularis</u>	<b>44</b>
<b>Figuur 4.1</b>	Beginsels van die "radio allergeo sorbent test" (RAST)	<b>55</b>
<b>Figuur 4.2</b>	Standaardkurwe vir IgE RAST	<b>60</b>
<b>Figuur 4.3</b>	Ouderdom teenoor teenwoordigheid van <u>Ascaris lumbricoides</u> allergeene	<b>62</b>
<b>Figuur 5.1</b>	Verskillende adhesiemolekules vir eosinofiele	<b>71</b>
<b>Figuur 5.2</b>	Verloop van asma en die invloed van effektor selle	<b>75</b>

**LYS VAN TABELLE**

<b>TABEL 2.1</b>	Vergelyking tussen die verskillende plasma immunoglobuliene	<b>8</b>
<b>TABEL 2.2</b>	Normale IgE konsentrasies vanaf geboorte tot 9 maande	<b>20</b>
<b>TABEL 2.3</b>	Normale IgE konsentrasies vanaf 1 tot 14 jaar	<b>20</b>
<b>TABEL 3.1</b>	Verskille tussen eerste en tweede PEF lesings	<b>39</b>
<b>TABEL 3.2</b>	Statistiese vergelyking tussen die groepe par = 0 en par = 1, skool A en skool B en die geslagte ten opsigte van die volgende veranderlikes: PEF, ouderdom en lengte	<b>45</b>
<b>TABEL 4.1</b>	IgE konsentrasie, ouderdom en klas allergeen teenwoordig	<b>61</b>
<b>TABEL 5.1</b>	Basiese proteïene wat in eosinofiel granules voorkom	<b>67</b>
<b>TABEL 5.2</b>	Normale eosinofiel waardes vir verskillende ouderdomsgroepe	<b>79</b>
<b>TABEL 5.3</b>	Ouderdom, ras, geslag en aantal eosinofiele	<b>80</b>

**INHOUDSOPGAWE**

	<b>BLADSY</b>
UITTREKSEL	i
ABSTRACT	iii
BEDANKINGS	v
LYS VAN AFKORTINGS	vi
LYS VAN FIGURE	ix
LYS VAN TABELLE	xii
 <b>Hoofstuk 1: Inleiding</b>	 <b>1</b>
 <b>Hoofstuk 2: Loodsstudie - bepaling van nawelstring IgE waardes in pasgebore Kleurlingbabas in die Wes-Kaap</b>	
 2.1. Inleiding	 3
2.2. Literatuuroorsig	4
2.2.1. Historiese agtergrond	5
2.2.2. Fisiologiese funksie van IgE	5
2.2.3. Struktuur van IgE	7
2.2.4. Reseptore vir IgE	9
2.2.5. Regulering van IgE sintese	11
2.2.5.1. Rol van T-selle en sitokiene	11
2.2.5.2. T-sel onafhanklike IgE sintese	14
(a) Epstein-Barr virus	14
(b) CD40	14
(c) Hidrokortisoon	14
2.2.5.3. Genetiese faktore	15
2.2.5.4. Geskiedenis van antigeen blootstelling	15
2.2.5.5. Aard van die antigeen	16

2.3.	Prosedure van ondersoek	16
2.3.1.	Proefprosedure	16
2.3.2.	Kollektering van bloedmonsters	16
2.3.3.	Bepaling van IgE vlakke	16
2.3.3.1.	Beginnels van die IgE RIA	16
2.3.3.2.	Reikwydte van die toets	17
2.3.4.	Reagense	17
2.3.5.	Apparaat	17
2.3.6.	Kwaliteitskontrole	18
2.3.7.	Proefprosedure	18
2.4.	Statistiese ontleding	19
2.5.	Resultate	19
2.6.	Bespreking	21
2.7.	Gevolgtrekking	23

### **Hoofstuk 3: Invloed van *Ascaris lumbricoides* op die respiratoriese sisteem: Bepaling van "peak expiratory flow" (PEF) vlakke**

3.1.	Inleiding	25
3.2.	Literatuuroorsig	27
3.2.1.	Epidemiologie van <u><i>Ascaris lumbricoides</i></u>	27
3.2.2.	Lewensiklus	28
3.2.3.	Morfologie en biologie van <u><i>Ascaris lumbricoides</i></u>	30
3.2.4.	Kliniese manifestasies	32
3.2.5.	Behandeling en beheer van Ascariasis	33
3.3.	Materiaal en metode	34
3.3.1.	Omgewing	34
3.3.2.	Kollektering van monsters	34
3.3.3.	Insameling van data	34

3.3.4. Ontleding van monsters	35
3.3.5. Identifisering van die parasiet ova	36
3.3.6. Statistiese ontleding	37
3.4. Resultate	37
3.5. Bespreking en gevolgtrekking	46

#### **Hoofstuk 4: Rol van die verhoogde IgE vlakke tydens parasietinfestasies**

4.1. Inleiding	48
4.2. Literatuuroorsig	49
4.2.1. Bevoordeel parasietinfestasies die ontwikkeling van atopie en asma?	49
4.2.2. Kan parasiete die ontwikkeling van allergiese toestande en asma voorkom?	51
4.2.3. Vervul die asmatiese en atopiese toestande 'n beskermende funksie teen parasiet infestasies?	52
4.2.4. Verleen verhoogde IgE vlakke beskerming aan die parasiet?	53
4.3. Prosedure van ondersoek	54
4.3.1. Proefpersone	54
4.3.2. Kollektering van bloedmonsters	54
4.3.3. Bepaling van teenwoordigheid van <u>Ascaris</u> antigene	54
4.3.3.1. Beginsel	54
4.3.3.2. Fisiologiese agtergrond	56
4.3.3.3. Reagense	56
4.3.3.4. Kwaliteitskontrole	57
4.3.3.5. Proefprosedure	58
4.4. Berekeninge	59
4.5. Resultate	60
4.6. Bespreking	62



4.7. Gevolgtrekking	64
---------------------	----

## **Hoofstuk 5: Rol van eosinofiele in parasiet infestasies en asma**

5.1. Inleiding	65
5.2. Literatuuroorsig	66
5.2.1. Historiese agtergrond	66
5.2.2. Struktuur van die eosinofiel	66
5.2.2.1. Morfologie	66
5.2.2.2. Sellulêre inhoud	67
5.2.2.3. Oppervlakreseptore	68
5.2.3. Produksie van eosinofiele	68
5.2.4. Aktivering van eosinofiele	69
5.2.5. Mobilisasie van eosinofiele	70
5.2.6. Rol van eosinofiele in parasiet infestasies	72
5.2.7. Eosinofiele en asma	73
5.3. Materiaal en metode	76
5.3.1. Beginsel van die telkamer metode	76
5.3.2. Verdunningsvloei-stowwe vir eosinofiel tellings	76
5.3.3. Telkamer	77
5.3.4. Beperkings van hierdie metode	78
5.3.5. Metode	78
5.3.6. Berekeninge	78
5.4. Resultate	79
5.5. Bespreking	82
5.6. Gevolgtrekking	84

<b>Hoofstuk 6: Opsomming en gevolgtrekking</b>	<b>85</b>
<b>Bibliografie</b>	<b>87</b>

## HOOFSTUK 1: INLEIDING

Die afgelope paar dekades is 'n merkbare toename in allergiese toestande onder veral kinders en adolessente gevind (Brabäck, Kälvesten & Sundstrom, 1988, aangehaal in Lilja, Magnusson, Johansson, Kusoffsky & Oman, 1992). In hierdie studie word aandag gegee aan die invloed van allergiese reaksies op die respiratoriese sisteem met spesifieke verwysing na die invloed van die rondewurm, Ascaris lumbricoides. Infestasië met Ascaris is 'n ernstige en steeds groeiende probleem in ontwikkelende lande. Daar word beraam dat ongeveer 25% van die wêreldbevolking met hierdie parasiet geïnfesteer is (WHO, aangehaal in Guyatt & Bundy, 1991). Gedurende die 1970's is 'n aantal studies gedoen ten einde die verband tussen infestasië met hierdie rondewurm en asma te bepaal. Aangesien die resultate van hierdie studies teenstrydig was, is daar gevolglik besluit om in hierdie studie die ondersoek voort te sit en tot 'n bevredigende gevolgtrekking te kom wat meer lig sal werp op hierdie kontroversiële onderwerp. Daar is verder ook aandag gewy aan ander komponente van die allergiese reaksie, naamlik eosinofiele en immunoglobulien E (IgE).

As gevolg van die feit dat die allergiese reaksie 'n komplekse proses is wat 'n wye veld dek, is besluit om elke onderwerp van hierdie studie in 'n aparte hoofstuk te bespreek. Dit kom daarop neer dat elke hoofstuk uit 'n aparte literatuuroorsig, materiaal en metode, resultate en gevolgtrekking bestaan. Aan die einde van die studie word 'n gesamentlike gevolgtrekking vir al die ondersoeke bereik.

Die eerste ondersoek (hoofstuk 2) is 'n loodsstudie waarin die nawelstring IgE vlakke van 'n groep pasgebore Kleurlingbabas bepaal word met die kommersieël beskikbare Pharmacia IgE RIA. In hierdie hoofstuk word die verloop van die allergiese reaksie asook die rol van IgE daarin kortliks bespreek. Die klem val egter op verskillende aspekte rakende IgE, byvoorbeeld struktuur, regulering van sintese, ens. Die doel van hierdie studie was die lewering van 'n bydrae tot die bepaling van aparte IgE verwysingswaardes vir die Kleurling bevolkingsgroep in Suid-Afrika.

In beide hoofstukke 3 en 4 word spesifiek verwys na die invloed van die rondewurm, Ascaris lumbricoides, op die respiratoriese sisteem. In hoofstuk 3 word die besonderhede van hierdie parasiet, byvoorbeeld epidemiologie, lewensiklus,

voortplanting, ens. bespreek en word aandag gegee aan die moontlike irriterende effek wat infestasië met Ascaris op die longe mag hê. Dit word bepaal deur die "peak expiratory flow" (PEF) vlakke van twee groepe proefpersone, die een groep geïnfesteer met Ascaris lumbricoides en die ander groep daarsonder, met mekaar te vergelyk.

In hoofstuk 4 word die verband tussen allergiese asma en infestasië met Ascaris lumbricoides ondersoek deur die insidensie vir allergie teen Ascaris onder 'n groep asma pasiënte te bepaal. Dit is gedoen deur gebruik te maak van die Pharmacia "radio allergeen sorbent test" (RAST) en te toets vir die teenwoordigheid van spesifieke IgE antiliggamete teen Ascaris antigene. Die verskillende hipoteses rakende die verband tussen asma en parasiete word ook bespreek.

In hoofstuk 5 word die laaste komponent van die allergiese reaksie, naamlik eosinofiele, bespreek. Eosinofiele voorsien histories die langste verbintenis tussen asma en parasiet infestasiës. Die eosinofiel vlakke van 'n groep asma pasiënte is bepaal deur gebruik te maak van die Fuchs-Rosenthal telkamer. Daar is ook aandag gegee aan die verskil in voorkoms in asma onder die verskillende bevolkingsgroepe.

## **HOOFSTUK 2: LOODSSTUDIE - BEPALING VAN NAWELSTRING IgE WAARDES IN PASGEBORE KLEURLINGBABAS IN DIE WES-KAAP**

### **2.1. INLEIDING**

Die afgelope paar dekades is 'n toename in atopiese toestande soos bronchiale asma, allergiese rinitis, konjunktivitis en atopiese dermatitis onder kinders en adolossente gevind (Brabäck, Kälvesten & Sundstrom, 1988, aangehaal in Lilja, Magnusson, Johansson, Kusoffsky & Oman, 1992). Verskeie pogings is aangewend ten einde hierdie tendens te probeer bekamp. Een metode is die vroegtydige identifisering van individue wat 'n hoë risiko loop om atopiese siektes te ontwikkel; sodoende kan pogings aangewend word om die ontwikkeling daarvan te voorkom.

Aangesien die meeste atopiese toestande in die kinderjare deur die antiliggaam, immunoglobulien E (IgE), bemiddel word, is verskeie studies gedoen ten einde die ontwikkeling van atopiese toestande te voorspel op grond van die serum IgE vlakke in pasgeborenes (Michel, Bousquet, Greiller, Robinet-Levy & Coulomg, 1980). Sommige studies toon dat verhoogde navelstring IgE vlakke 'n goeie voorspeller is in die ontwikkeling van atopiese toestande (Michel, et al., 1980, Croner & Kjellman, 1990 & Hanssen, Host, Halken, Holmskov, Husby, Lassen, Storm & Osterballe, 1992). Ander studies kon egter nie 'n positiewe verband tussen verhoogde IgE vlakke met geboorte en die daaropvolgende ontwikkeling van atopiese toestande vind nie (Lilja, Johansson, Kusoffsky & Oman, 1990, Hide, Arshad, Twiselton & Stevens, 1991, Ruiz, Richards, Kemeny & Price, 1991).

Die gebruik van navelstring IgE vlakke as 'n voorspellende faktor in die latere ontwikkeling van allergieë is slegs suksesvol indien die normale IgE waardes beskikbaar is (Hanssen, et al., 1992). Haus, Heese, Weinberg, Potter, Hall en Malherbe (1988) vind egter dat etnisiteit 'n rol speel in normale IgE vlakke in Suid-Afrika. Die studie toon dat die IgE vlakke van swart pasgeborenes aansienlik hoër is as dié van Blanke en Kleurling pasgeborenes in dieselfde omgewing. Aangesien daar tans nie aparte IgE verwysingswaardes vir die Kleurling en Swart populasies

bestaan nie, is die waarde van bestaande nawelstring IgE vlakke, as 'n voorspeller vir atopiese toestande, baie beperk.

Die doel van hierdie loodsstudie was dus die bepaling van IgE vlakke van 'n groep ewekansig geselekteerde pasgebore Kleurlingbabas in die Wes-Kaap.

## 2.2. LITERATUUROORSIG:

Allergie word algemeen gedefinieër as 'n verhoogde sensitiwiteit (hipersensitiwiteit) teen 'n substans wat ingeasem, ingesluk, ingespuut of in kontak met die vel of oë kom. Vreemde substans wat allergieë veroorsaak, staan bekend as allergeene (Kay & Lessof, 1992). Nie alle allergieë word deur die immunoglobulien E (IgE) veroorsaak nie, maar in hierdie studies gaan slegs aandag gegee word aan die IgE bemiddelde reaksies.

Die IgE bemiddelde stimulasie van masselle en basofiele is een van die sterkste effektor meganismes van die immuunsisteem. Binding van IgE aan die antigene op die oppervlak van hierdie selle lei tot die vrystelling van 'n verskeidenheid stowwe wat gesamentlik verhoogde vaskulêre deurlaatbaarheid, vasodilasie, bronchiale en viserale gladde spier kontrakisie en lokale inflammasie tot gevolg het (Abbas, Lichtman & Pober, 1991). Hierdie reaksie staan bekend as onmiddellike hipersensitiwiteit aangesien dit feitlik dadelik begin na blootstelling aan die antigeen. Persone wat geneig is tot onmiddellike hipersensitiwiteitsreaksies word as "atopies" beskou (Kay & Lessof, 1992). 'n Meer ekstreme vorm van onmiddellike hipersensitiwiteit staan bekend as "anafilakse". In hierdie geval veroorsaak die stowwe vrygestel vanuit die basofiele en masselle konstriksie van die lugweë tot so 'n mate dat asfiksie en kardiovaskulêre ineenstorting intree (Abbas, et al., 1991).

Nadat die onmiddellike hipersensitiwiteitsreaksie plaasgevind het kan die allergiese reaksie voortgesit word en die sogenaamde "late phase reaction" (LPR) tree in. Hierdie reaksie kan verskeie ure of dae voortduur waartydens 'n groot aantal leukosiete, veral eosinofiele, na die geïntermateerde area beweeg. Die stowwe vrygestel vanuit die eosinofiele verleng die inflammatoriese reaksie en sensitiseer die weefsel sodat minder stimulasie nodig is na die tweede blootstelling aan die allergeen (Vander, Sherman & Luciano, 1990). Hierdie IgE bemiddelde LPR speel 'n belangrike rol in die patogeneese van chroniese allergiese toestande soos asma, atopiese dermatitis (AD) en allergiese rinitis (Leung, 1993).



### 2.2.1. Historiese agtergrond:

Reeds in 1921 het Carl Prausnitz en Heinz Kustner die teenwoordigheid van sogenaamde "reagens(e)" in die serum van allergiese pasiënte gevind (Ricci, 1992). Later in 1966 het die Ishizakas geslaag in die identifisering van 'n nuwe immunoglobulien wat hulle as ŠE geklassifiseer het (Ishizaka & Ishizaka & Hornbrook, 1966). Vandag staan dit bekend as immunoglobulien E.

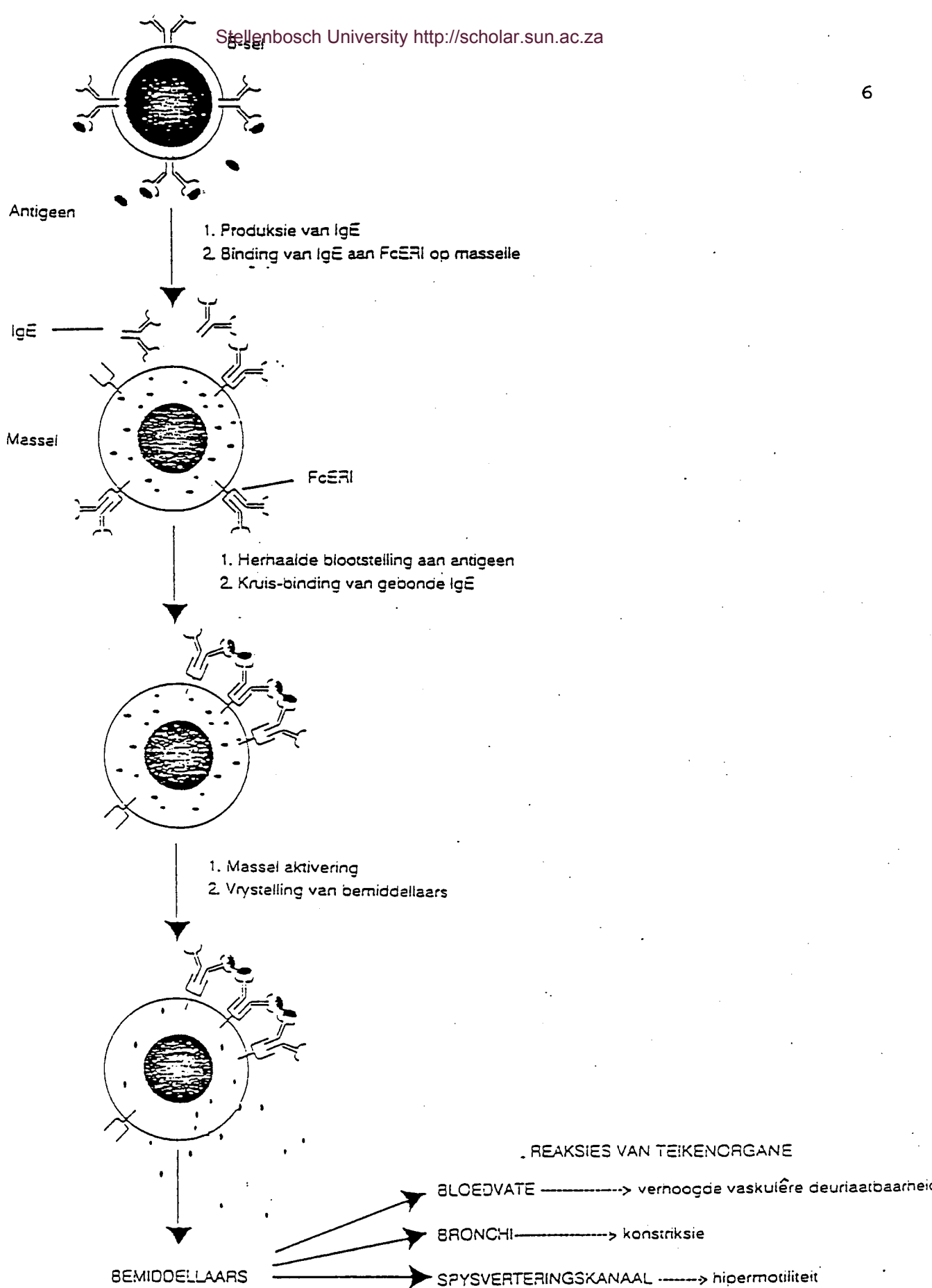
### 2.2.2. Fisiologiese funksie van IgE:

Die normale funksie van die IgE/massel/eosinofielsisteem is om infestasië deur multisellulêre parasiete teen te staan. Die stowwe vrygestel vanuit die massel (na binding van IgE), stimuleer die inflamatoriese respons teen die parasiete terwyl die eosinofiele verantwoordelik is vir die vernietiging daarvan (Vander, et al., 1990).

In vergelyking met die ander immunoglobulien kom IgE onder normale omstandighede in relatief klein konsentrasie in die plasma voor (Burton, 1987). In hierdie verband word 'n belangrike onderskeid tussen atopiese en nie-atopiese individue gemaak, naamlik in die serum van atopiese persone kom verhoogde IgE vlakke voor (Leung, 1993). IgE konsentrasies is egter nie net verhoog in persone met atopiese siektes nie, maar ook in die geval van parasietinfestasië (Jarrett & Muller, 1982).

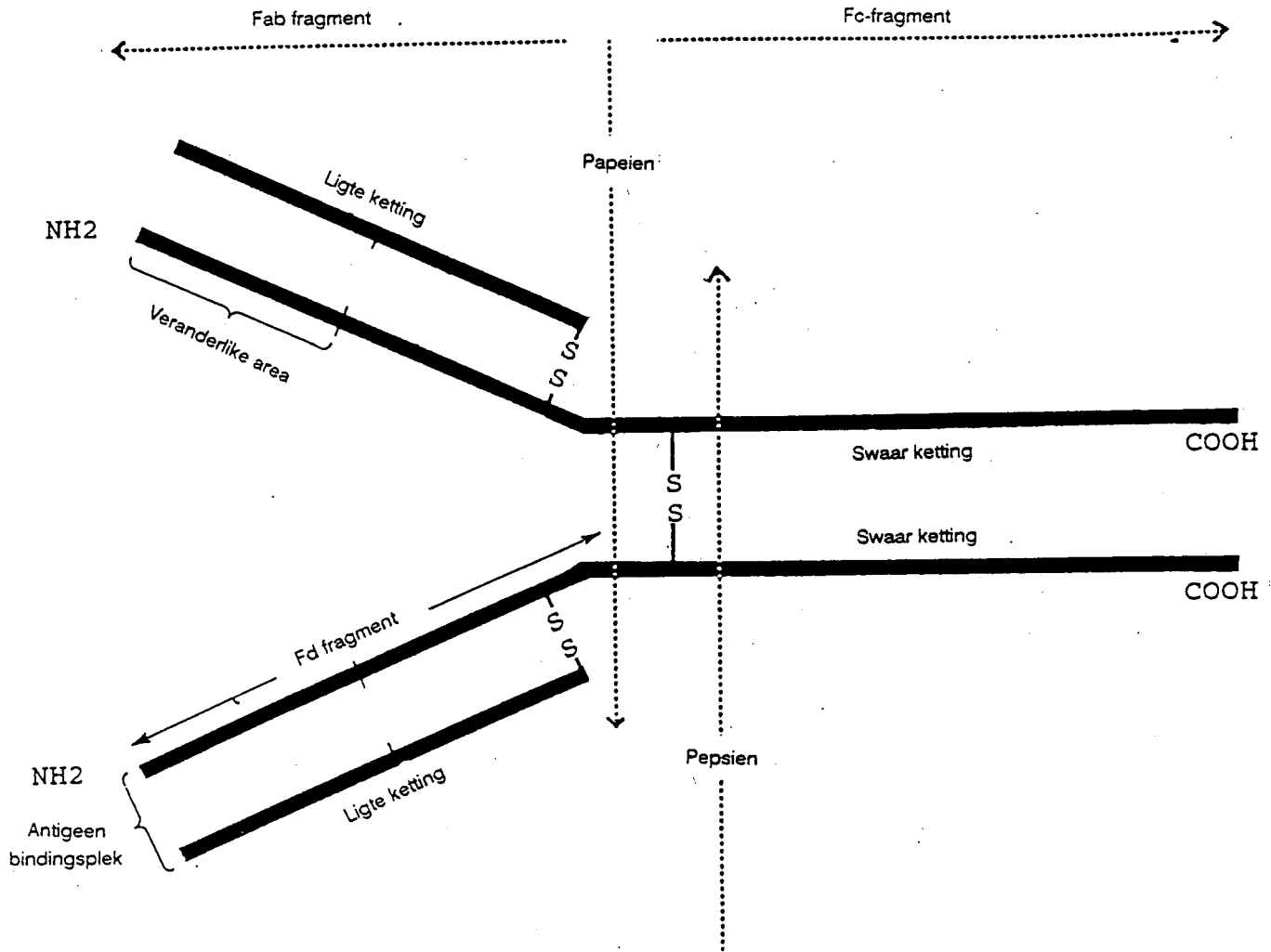
Die rol van IgE in 'n tipiese onmiddellike hipersensitiwiteitsreaksie word kortliks in figuur 2.1 verduidelik:

- (i) produksie van IgE deur B-selle na die eerste blootstelling aan die antigeen,
- (ii) binding van IgE aan spesifieke Fc reseptore op die oppervlak van masselle en basofiele,
- (iii) na die tweede blootstelling aan die antigeen vind interaksie plaas tussen die gebonde IgE en die antigeen,
- (iv) wat lei tot aktivering van die selle en vrystelling van die chemiese stowwe wat uiteindelik die tipiese allergiese respons tot gevolg het (Abbas, et al., 1991).



**Figuur 2.1** Rol van IgE in die verloop van die allergiese reaksie (aangepas vanuit Abbas, Lichtman & Pober, 1991. *Cellular & Molecular Immunology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia)





**Figuur 2.2** Diagrammatiese voorstelling van 'n immunoglobulien monomeer (aangepas uit Hall & Malia, 1991. *Medical Laboratory Haematology*, Butterworth, Heinemann, London)

### 2.2.3. Struktuur van IgE:

In figuur 2.2 word 'n diagrammatiese voorstelling van 'n immunoglobulien monomeer gegee. Elke klas van die immunoglobulien het dieselfde basiese struktuur. 'n Immunoglobulien monomeer bestaan uit 4 polipeptiedkettings wat deur disulfiedbindings bymekaar gehou word. Twee ligte (L) kettings (elk bestaan uit  $\pm 220$  aminosuurresidue) is verbind aan 'n paar swaar (H) kettings (bestaande uit

$\pm 430$  aminosuurresidue) deur disulfiedbande. Die N-terminaal van helfte van die ligte kettings ( $V_L$ ) en die N-terminaal van 'n kwart van die swaar kettings ( $V_H$ ) bestaan uit aminosuurresidue waarvan die volgorde verskil. Die res van die kettings bestaan uit 'n beperkte aantal areas waarvan die aminosuur volgorde konstant bly ( $C_H$  en  $C_L$ ). Die konstante deel van die swaar kettings word verder verdeel in 3 dele, naamlik  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  en  $C_{H3}$ . Die beperkte aantal konstante areas van die swaar ketting bepaal die klas immunoglobulien, byvoorbeeld IgG, IgA, IgM, IgD en IgE (Hall & Malia, 1991). By sommige van die immunoglobulien (IgA, IgD en IgG) kom 'n sogenaamde "hinge" voor wat bestaan uit 2 disulfiedbrûe tussen die 2 swaar kettings (Burton, 1987). Tabel 2.1 gee 'n uiteensetting van die verskillende immunoglobulien.

Antiliggam	IgA	IgD	IgE	IgG	IgM
Subtipes	IgA1, IgA2	Geen	Geen	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	Geen
H-ketting Areas (getal)	4	4	5	4	5
"Hinge"	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee
"Tail piece"	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee
Serum konsentrasie (g/l)	1.4-4.2	0.03-0.4	0.01	8-17	0.5-1.8
Sekretoriese vorm	Mono, di, tri	-	Mono	Mono	Penta
Molekulere massa (kD)	150, 300 of 400	180	190	150	950
Halfleeftyd (dae)	6	3	2	23	5
Antiliggam aktiwiteit	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja
Komplement fiksasie	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja
Plasentale oordrag	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee

**Tabel 2.1** Vergelyking tussen die verskillende plasma immunoglobulien (aangepas vanuit Hall & Malia, 1991, *Medical Laboratory Haematology*, Butterworth Heinemann, London & Abbas, Lichtman & Pober, 1991. *Cellular & Molecular Immunology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia)

Die voorgestelde struktuur van IgE kom baie nou ooreen met dié van IgM, behalwe vir die feit dat IgE 'n ekstra konstante area ( $C_E2$ ) het wat die sogenaamde "hinge" vervang. IgE besit nie 'n stert gedeelte nie en toon dus geen tendens tot polimerisasie nie (Burton, 1987).

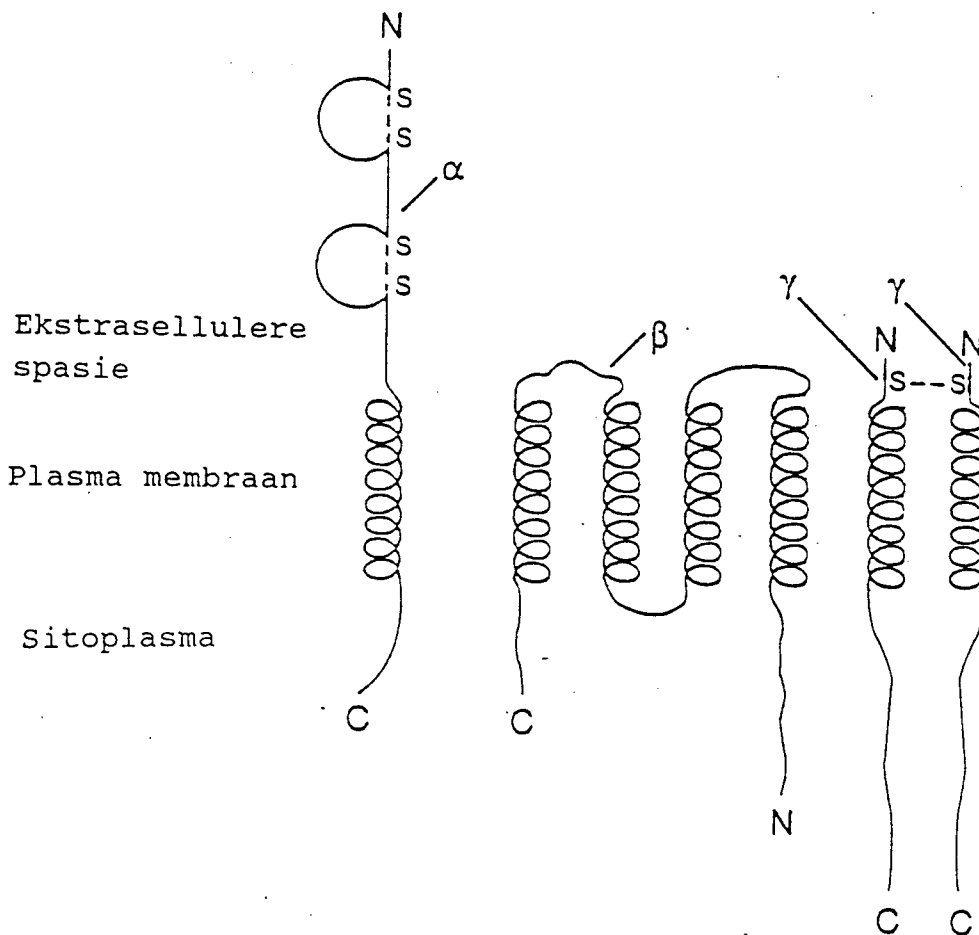
Blootstelling van die immunoglobulien molekule aan die proteolitiese ensiem, papsien, split die molekule in drie fragmente, naamlik 2 Fab (ab = "antibody") en 1 Fc (c = "crystallizable") fragment. Behandeling met pepsien split die molekule op 'n ander area van die swaar ketting, met die gevolg dat 'n groot fragment, bekend as Fab<sub>2</sub>, verkry word (Hall & Malia, 1991). Die Fc-fragment van die immunoglobulien is verantwoordelik vir binding aan effektor molekule (Burton, 1987) terwyl die Fab-fragment verantwoordelik is vir binding van die antigeen (Hall & Malia, 1991). Die Fc-fragment het dieselfde aminosuur volgorde vir immunoglobulien van 'n spesifieke klas, maar die aminosuur volgorde van die Fab fragment verskil tussen immunoglobulien van dieselfde klas, daarom besit een spesifieke klas duisende unieke antiliggamme (Vander, et al., 1990).

#### 2.2.4. Reseptore vir IgE:

Hoewel IgE, nes die ander antiliggamme eksklusief deur B-selle gesintetiseer word, funksioneer IgE as 'n antigeenreseptor op die oppervlak van masselle en basofiele (Abbas, et al., 1991). Hierdie selle bevat sogenaamde hoë affiniteitsreseptore vir IgE wat bekend staan as FcεRI. Daar bestaan aanduidings dat hierdie hoë affiniteitsreseptor ook op die epidermale Langerhansselle voorkom (Bieber, de la Salle, Wollenberg, Hakimi, Chizzanite, Ring, Hanau & de la Salle, 1992).

Die struktuur van FcRI word in figuur 2.3 voorgestel. FcRI bestaan uit 4 polipeptiedkettings, naamlik 'n α- en β-ketting en 2 identiese δ- kettings (Abbas, et al., 1991). Die α-ketting bestaan op sy beurt uit 4 dele, naamlik 2 ekstrasellulêre 90 aminosuurresidue, 'n transmembraan 21 aminosuur eenheid en 'n sitoplasmiese eenheid wat uit ± 31 aminosuur eenhede bestaan (Metzger, 1991). IgE bind aan die α-ketting (Abbas, et al., 1991). Die β-ketting (243 aminosure) bestaan uit 4 transmembraan eenhede, 2 ekstrasellulêre lusse en 'n enkele sitoplasmiese lus. Die δ-ketting bestaan uit 5 aminosure wat bo-op die selmembraan voorkom en 36 aminosure aan die binnekant van die sel. Die transmembraan eenheid bestaan uit 21 aminosure, bevat 2 cysteïen residue en 'n aspartaatsuur (Metzger, 1991). Die β- en δ-kettinge is verantwoordelik vir die oordrag van seine (Abbas, et al., 1991).





**Figuur 2.3**      Struktuur van die hoë affiniteitsreseptor vir IgE (aangepas vanuit Metzger, 1991. The high affinity receptor for IgE on mast cells, *Clinical and Experimental Immunology*, 21, 3)

'n Sogenaamde lae affiniteitsreseptor, FcRII, kom voor op B-selle, makrofage, follikulêre dendritiese selle (FDC), epidermale Langerhansselle, sommige epiteelselle, T-limfosiete en NK ("natural killer") selle. Moontlik kom FcRII ook voor op eosinofiele en bloedplaatjies (Gordon, 1991). FcRII staan ook bekend as CD23 en is 'n enkelketting 45-kD (kilodeka) glikoproteïen. Die funksie van CD23/FcRII is nog onduidelik, hoewel gevind is dat die voorkoms van CD23 op B-selle en makrofage verhoog is in atopiese persone (Gordon, 1991) en tydens parasietinfestasies (Yanagihara, aangehaal in Gordon, 1991).

#### 2.2.5. Regulering van IgE sintese:

Verhoogde serum IgE vlakke is kenmerkend van atopiese toestande en parasietinfestasies in beide die mens en dier (Parks, Felix, Rice, Subbarao, Maximuthu & Rao, 1993). Hierdie verhoogde vlakke is te wyte aan 'n toename in die produksie van IgE en/of 'n afname in die katabolisme daarvan (King, Law & Nutman, 1993). Studies toon egter dat verhoogde IgE vlakke grootliks te wyte is aan spontane in vitro IgE sintese (Nutman, Hussain & Otlosen, 1984, aangehaal in King, et al., 1993).

Die sintese van IgE word deur 'n verskeidenheid van faktore beïnvloed, naamlik T-limfosiete, Epstein-Barr virus (EBV), CD40, Hidrokortisoon (HC), sitokiene, oorerwing, blootstelling aan antigene en die tipe antigeen. Elkeen van hierdie faktore gaan vervolgens in meer detail bespreek word.

##### 2.2.5.1 Rol van T-selle en sitokiene:

Om en by 1970 is studies gedoen wat die belangrikheid van T-selle in die ontwikkeling van die IgE response aangedui het (Okumura, Tada, 1971, Tada, Taniguchi, Okumura, 1971, Taniguchi, Tada, 1971, aangehaal in Leung, 1973). Saryan, Leung en Geha het in 1983 die eerste aanduidings gevind dat oplosbare substansie, afkomstig van T-selle, betrokke is in die regulering van IgE sintese. In 1986 het Coffman en Carty 'n deurbraak gemaak deur aan te dui dat die T-sel afkomstige limfokien, interleukin-4 (IL-4), IgE produksie induseer (aangehaal in Leung, 1993).

In 1964 het Nassal en kollegas gevind dat individuele B-selle na aktivering oorskakel vanaf die sintese van een tipe immunoglobulien klas na die van 'n ander. Met die

aanvang van 'n gegewe humorale immuunrespons is dit IgM produserende B-selle wat oorheers, maar daarna bepaal die tipe immuunrespons watter een van die ander isotipes, naamlik IgA, IgD, IgE of IgG, oorheers (Esser & Radbruch, 1990).

Twee seine is nodig alvorens IgE produksie plaasvind (Geha, 1992, a). Die eerste sein is van IL-4 afkomstig en speel 'n belangrike rol in die isotipe omskakeling na IgE. Die presiese meganisme waarvolgens IL-4 IgE sintese induseer, is nog nie duidelik nie. Die tweede sein is afhanklik van T-selle en behels fisiese kontak tussen die T- en B-selle alvorens IgE sintese plaasvind (Leung, 1993).

Soos reeds gesien speel IL-4 'n belangrike rol in IgE sintese. Die T-limfosiet, Th2 (h = helper) is verantwoordelik vir die sintese van onder andere IL-4, IL-5, IL-6 en IL-10 (Leung, 1993). Beide IL-5 (Pène, Rousset, Brière, Chrétien, Widemann, Bonnefoy & De Vries, 1988) en IL-6 (Vercelli, Jabara, Arai, Yokata en Geha, 1989) bevorder IL-4 geïnduseerde IgE sintese. Die ander T-helper sel, Th1, produseer op sy beurt IFN- $\delta$  (Leung, 1993) en speel moontlik 'n rol in die inhibisie van IgE sintese (Miyajima, Miyatake, Schreurs, De Vries, Arai, Yokata & Arai, 1988) as gevolg van die feit dat *in vivo* studies toon dat IFN- $\delta$  IgE sintese inhibeer (Pène, et al., 1988).

Daar word vermoed dat verhoogde IgE vlakke, soos verkry in byvoorbeeld allergiese toestande en parasietinfestasies, die gevolg is van 'n wanbalans tussen IL-4 en IFN- $\delta$  vlakke. Jujo, Renz, Abe, Gelfand en Leung (1992) vind dat in pasiënte met AD permanent verhoogde IL-4 en verlaagde IFN- $\delta$  vlakke gekry word. Die hipotese word gestel dat hierdie pasiënte 'n tekort aan IFN- $\delta$  sekreterende selle het, met ander woorde 'n defek in T-sel differensiasie of selektiewe aktivering van IL-4 produserende T-selle (Jujo, et al., 1992). Studies gedoen deur Nüsslern, Winter, Trög en Kalden (1991) ondersteun egter nie hierdie hipotese nie.

Verdere funksies van IL-4 sluit in:

- IL-4 dien as groeifaktor vir B-selle, T-selle, NK ("natural killer") selle en timosiete (Defrance, Vandervliet, Aubry, Takebe, Arai, Miyajima, Yokota, Lee, Arai, de Vries & Bancherau, 1987).
- IL-4 induseer die klas II MHC ('major histocompatibility complex') antigene (Rousset, de Waal, Malefijt, Slierendregt, Aubry, Bonnefoy, Defrance, Bancherau & de Vries, 1988)
- IL-4 inhibeer IL-2 (Gauchat, Gascan, Roncarola, Rousset, Pène & de Vries, 1991).



- IL-4 het ook die sintese van IgE deur die B-selle van normale, nie-atopiese individue tot gevolg (Pène, Rousset, Brière, Chrétien, Paliard, Banchereau, Spits & De Vries, 1988).

'n Unieke eienskap van IL-4 is die induksie van die lae affiniteits reseptor (FcεRII of CD23) vir IgE op B-selle (Defrance, Aubry, Rousset, Vandervliet, Bonnefoy, Arai, Takebe, Yokota, Lee, Arai, de Vries, Banchereau, 1987, Romagnani, 1990, aangehaal in Tan, Lebeck & Nehlsen-Cannarella, 1992). In atopiese individue is gevind dat oplosbare fragmente van CD23 (sCD23) die spontane sintese van IgE bevorder (Sarfati, Rector, Wang, 1984, aangehaal in Bonnefoy, Pochon, Aubry, Graber, Gauchat, Jansen & Flores-Romo, 1993).

Aanvanklik is geglo dat slegs T-selle IL-4 produseer, maar Brunner, Heusser en Dahinden (1993) vind dat basofiele, na aktivering deur IL-3, ook IL-4 kan produseer. Basofiele speel dus 'n belangrike rol in die differensiasie en maturasie van B- en T-selle (Brunner, et al., 1993).

IL-4 geïnduseerde IgE sintese word bevorder deur IL-5 (Pène, Rousset, Brière, Chrétien, Wideman, Bonnefoy & de Vries, 1988), IL-6, (Vercelli, Jabora, Arai, Yokota & Geha, 1989) en sCD23 (Pène, et al., 1988). Die funksies van IL-4 ten opsigte van IgE sintese word geïnhibeer deur interferon gamma (IFN- $\delta$ ), interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) en prostaglandien E2 (PGE2) (Pène, Rousset, Brière, Chrétien, Bonnefoy, Spits, Yokota, Arai, Arai, Banchereau & de Vries, 1988, aangehaal in Gauchat, et al., 1993). IFN- $\alpha$  inhibeer IgE sintese selfs na stimulasie van die B-selle deur IL-4. Daar is gevind dat inhibisie van IL-4 geïnduseerde in vitro IgE sintese by die spesifieke IgE mRNA vlak plaasvind. Ook in vitro studies toon dat IFN- $\alpha$  IgE sintese inhibeer (Gauchat, et al., 1993). Kimata, Yashida, Ishiaka, Lindley en Mikawa (1992) toon dat IL-8 ook IL-4 geïnduseerde IgE sintese inhibeer, maar die meganisme verskil van dié van IFN- $\delta$ , IFN- $\alpha$  of PGE2.

IgE sintese word verder onderdruk deur IL-12: dit vind plaas deurdat IL-12 die produksie van IFN- $\delta$  induseer. Daar is egter ook gevind dat IL-12 IgE produksie in die afwesigheid van IFN- $\delta$  inhibeer. Die meganisme van laasgenoemde is nog onbekend (Kiniwa, Gately, Gubler, Chizzanite, Fargeas & Delespesse, 1992). Ook TGF- $\beta$ 2 ("transforming growth factor  $\beta$ 2") inhibeer IL-4 geïnduseerde IgE sintese (Wu, Brinkmann, Cox, Heusser & Delespesse, 1992).

#### 2.2.5.2. T-sel onafhanklike IgE sintese:

Afgesien van T-selle is daar ook 'n groep B-sel aktiveerders wat tesame met IL-4 ook IgE sintese stimuleer (Geha, 1992, b).

##### **(a) Epstein-Barr virus (EBV):**

Stimulering van B-selle deur EBV en IL-4 lei tot T-sel onafhanklike IgE sintese (Thyphronitis, Tsokos, June, Levine, Finkelman, 1989, Jabora, Schneider, Shapira, 1990, aangehaal in Geha, 1992, b).

##### **(b) CD40:**

Die CD40 molekule is 'n glikoproteïen wat op B-selle, epiteelselle en sommige karsinoom selle voorkom (Gauchat, Aubry, Mazzei, Life, Jamotte, Elson & Bonnefoy, 1993). Stimulasie van B-selle deur CD40 en IL-4 het ook IgE sintese tot gevolg. CD40 stimulasie van IL-4 geaktiveerde B-selle speel moontlik 'n belangrike rol in *in vivo* IgE sintese (Zhang, Clark & Saxon, 1991). Die CD40-Ligand (CD40-L) kom op beide CD4<sup>+</sup> - en CD8<sup>+</sup> -selle voor. Gauchat en kollegas (1993) toon dat IL-4 verhoogde CD40-L mRNA vlakke tot gevolg het, dus word 'n verband getoon tussen die voorkoms van CD40-L en IgE sintese.

##### **(c) Hidrokortisoon (HC):**

Glukortikoïedes word algemeen gebruik as anti-inflammatoriese, immuunonderdrukkende en anti-allergiese middels (Sarfati, Heusser, Fournier, Rubio-Trujillo, Peleman & Delespesse, 1991). Hoewel HC gebruik word in die behandeling van allergieë, onderdruk dit nie *in vivo* IgE sintese nie (Nüsslein, Träg, Winter, Dietz & Kalden, 1992). Die rede hiervoor is die feit dat *in vitro* studies toon dat HC die sintese van IgE van IL-4 gestimuleerde B-selle verhoog (Wu, Sarfati, Heusser, Fournier, Rubio-Trujillo, Peleman & Delespesse, 1991). Fisher en König (1991) toon verder dat HC geïnduseerde IgE sintese nie afhanklik is van die teenwoordigheid van IL-4 of IL-6 nie, maar van kontak tussen B-selle en monosiete.

Samevattend toon hierdie data dus dat die tweede sein(e) wat benodig word vir IgE produksie, deur verskillende aktiveringsprosesse aan die B-selle gelewer kan word (Leung, 1993).



#### 2.2.5.3. Genetiese faktore

Reeds in die 1920's is die belangrike rol van genetiese faktore ten opsigte van 'n predisposisie tot atopie erken (Coca & Coak, 1923, aangehaal in Holt, Clough, Holt, Baron-Hay, Rose, Robinson & Thomas, 1992). Verdere studies het getoon dat verhoogde IgE vlakke en atopie dikwels in families voorkom (Abbas, et al., 1991). Studies met tweeling ten opsigte van asma, rinitis, positiewe veltoetse en RAST ("radio allergosorbent test") toon 'n groter ooreenkoms tussen monosigotiese as disigotiese tweeling (Hanson, McGue, Roitman-Johnson, Seqal, Bouchard & Blumenthal, 1991). Dit kom voor asof slegs die vermoë tot abnormale hoë IgE produksie van totale IgE oorerflik is, en dat die teikenorgaan nie noodwendig dieselfde is nie, byvoorbeeld allergieë kan in verskillende grade teenwoordig wees binne dieselfde familie. Afgesien van oorgeërfde verhoogde totale IgE vlakke, word die vermoë om spesifieke IgE antiligggame te vervaardig ook aan genetiese faktore toegeskryf (Abbas, et al., 1991). Vandag word atopie spesifiek verbind met 'n DNA merker op chromosoom 11 (Cookson, Faux, Sharp & Hopkin, 1989).

#### 2.2.5.4. Geskiedenis van antigeen blootstelling

Afgesien van genetiese faktore, speel blootstelling aan antigene ook 'n belangrike rol in die ontwikkeling van atopie (Holt, et al., 1992). 'n Verskeidenheid studies is gedoen ten opsigte van die verband tussen faktore soos rook tydens swangerskap, maand van geboorte en blootstelling aan allergeene tydens die vroeë kinderjare en die latere ontwikkeling van hipersensitiwiteitsreaksies. Rook tydens swangerskap is 'n kontroversiële aangeleentheid; sommige studies toon 'n definitiewe verband tussen ouers wat rook tydens swangerskap en daarna die latere ontwikkeling van hipersensitiwiteit in die kind, terwyl ander studies geen verband vind nie (Rugtveit, 1990 & Ranchetti, Banci, Cutrera, De Castro, Indinnimeo, Midulla, Tancredi & Martinez, 1992). Dieselfde geld vir die maand van geboorte: in sommige gevalle word 'n verband gevind tussen babas gebore in maande waartydens die stuifmeel konsentrasie hoog is en latere atopie, terwyl ander geen verband vind nie (Kjellman, 1981, aangehaal in Rugtveit, et al., 1990 & Wjst, Dald, Reitmeir, Stiepel & Van Mutius, 1992). Dit wil egter voorkom asof voorsorgmaatreëls soos die vermyding van byvoorbeeld voedsel- en huismiet allergeene in die geval van hoë risiko babas die aanvanklike voorkoms van atopie verminder (Arshad, Matthews, Grant & Hide, 1992), maar nie die ontwikkeling daarvan later in die kinderjare kan verhoed nie (Saarinen & Kajosaari, 1980, aangehaal in Arshad, et al., 1992), met ander woorde die ontwikkeling van atopie word slegs uitgestel en nie voorkom nie.

#### 2.2.5.5. Aard van die antigeen

Sommige antigene lok sterker allergiese response uit as ander, byvoorbeeld penisillien kan in sommige individue ernstige IgE bemiddelde reaksies tot gevolg hê. Die rede vir hierdie verskynsel is onbekend (Abbas, et al., 1991).

### 2.3. PROSEDURE VAN ONDERSOEK

#### 2.3.1. Proefpersone

Nawelstring bloed is gekollekteer van 61 Kleurlingbabas gebore in die Tygerberghospitaal, Parow, gedurende die periode Mei tot Junie 1993.

#### 2.3.2. Kolletering van bloedmonsters

Bloedmonsters is versamel deur die personeel van die Tygerberghospitaal. Bloed is verkry deur punktuur van die nawelstringvene direk na geboorte. Die bloed is gelaat om te stol waarna dit gesentrifugeer is ten einde die serum te skei van die res van die bloedelemente. Serum is vervolgens afgetrek en gestoor in Epindorf buise. Die serum is gestoor by  $-20\frac{1}{2}^{\circ}\text{C}$ , aangesien IgE bepalinge eers gedoen is na 3 weke vanaf kollektering van die bloed. Indien die bepalinge binne 1 week geskied, word die monsters by  $-8\frac{1}{2}^{\circ}\text{C}$  gestoor. Verdunning van die monsters is nie nodig nie, hoewel monsters met IgE konsentrasies van  $> 1000 \text{ kU/l}$  verdun kan word met die  $0 \text{ kU/l}$  standaard.

#### 2.3.3. Bepaling van IgE vlakke

Nawelstring IgE vlakke is met behulp van die kommersieël beskikbare Pharmacia IgE radioimmunoassay (RIA) bepaal.

##### 2.3.3.1. Beginsels van die IgE RIA

Pharmacia IgE RIA is 'n dubbele antiliggaam radioimmunoassay. IgE in die monster ding mee met 'n spesifieke hoeveelheid  $^{125}\text{I}$  gemerkte IgE vir

bindingsplekke aan 'n spesifieke antiliggaam. Drie oplossings is dus betrokke in die reaksie, naamlik

- (a) spesifieke antiliggaam bevattende anti-serum (konstant)
- (b) IgE bevattende monster (varieerbaar)
- (c) radio-aktief gemerkte IgE bevattende oplossing (konstant)

Gebonde en vry IgE word geskei deur die byvoeging van 'n tweede antiliggaam immunosorbent, gevolg deur sentrifugasie en afgooi van die oortollige vloeistof ("decanting"). Die radioaktiwiteit van die sediment word dan gemeet en is omgekeerd eweredig aan die hoeveelheid IgE in die monster, met ander woorde, hoe meer IgE teenwoordig is in die monster, hoe minder Ig  $^{125}\text{I}$  gaan kans kry om aan die beperkte hoeveelheid antiliggaam te bind en hoe laer gaan die radioaktiwiteit van die gebonde fraksie wees.

#### 2.3.3.2. Reikwydte van die toets

Die reikwydte van die toets ten opsigte van onverdunde monsters is tussen 2-1000 kU/l. Die reikwydte kan vergroot word deur verdunning van die monsters met die 0 kU/l standaard.

#### 2.3.4. Reagense

Die reagense verskaf deur Pharmacia IgE RIA is voldoende vir 100 bepalinge. Dit sluit in 42 monsters, een kontrole serum, duplikaat en een standaard kurwe in duplikaat. Die reagense bestaan uit die volgende:

- (a) Standaarde vir IgE (mens in perde serum), en bestaan uit konsentrasies van 0, 2, 5, 15, 100, 400 en 1000 kU/l.
- (b) IgE kontrole (mens)
- (c) Anti-IgE (anti-serum in konyne opgewek); kleurkode is geel;
- (d) IgE  $^{125}\text{I}$  (1,6  $\mu\text{Ci}$ ); kleurkode is blou
- (e) Presipitasie vloeistof (Sephadex anti-konyn IgG opgewek in skape)

#### 2.3.5. Apparaat

Die volgende apparate word gebruik:

- (a) 2 ml pipet
- (b) 50  $\mu\text{l}$  en 1000  $\mu\text{l}$  mikropipette
- (c) polistireen sentrifugeer buise

- (d) sentrifugeerder
- (e) gammateller
- (f) absorbeerpapier

### 2.3.6. Kwaliteitskontrolle

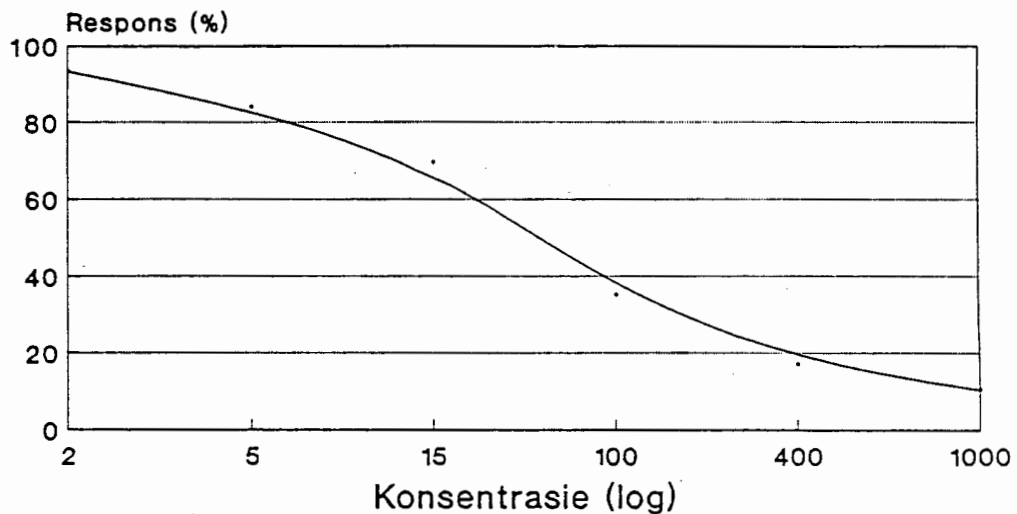
Kontrolle serum is ingesluit in die Pharmacia IgE RIA, met die IgE konsentrasie van die kontrolle op die botteltjie aangedui. Die kontrolle serum word by elke groep monsters ingesluit ten einde die geldigheid van die dag se resultate te verseker.

### 2.3.7. Proefprosedure

Die totaal, NSB ("non specific binding"), standaardreeks en kontrolle word in duplikaat gedoen en die onbekende monsters in enkelvoud. Die proefprosedure is as volg:

- (a) 50  $\mu$ l van elk van die onderskeie standaarde word in die proefbuis gepipetteer
- (b) 50  $\mu$ l van die monsters en kontrolle word in die proefbuis gepipetteer
- (c) 50  $\mu$ l van die IgE<sup>125</sup> I word in elk van die proefbuis gepipetteer
- (d) 50  $\mu$ l anti-IgE word by al die monsters gevoeg. Die totaal buis bevat slegs 50  $\mu$ l IgE<sup>125</sup> I, en die NSB buis 50  $\mu$ l 0 standaard, 50  $\mu$ l IgE<sup>125</sup> I en later word 2 ml van die presipitasievloeistof bygevoeg. Die inhoud van die buis het nou 'n liggroen kleur.
- (e) Die rak waarin die proefbuis staan word geskud ten einde te verseker dat die inhoud van die buis deeglik gemeng is
- (f) 2 ml van die presipitasie vloeistof word by al die buis gevoeg. Die bottel met presipitasie vloeistof moet egter eers geskud word ten einde te verseker dat die inhoud homogeen is
- (g) Die buis word vir 5 minute by 37°C geïnkubeer
- (h) Die buis word vervolgens vir 10 minute in die sentrifugeerder geplaas by 1500 x g. Die supernatant word hierna onmiddellik afgegooi en die buisrak word vir 30 s onderstebo laat staan op absorbeer papier
- (i) Die radioaktiwiteit van die inhoud van die proefbuis word bepaal deur gebruik te maak van 'n gammateller

'n Standaard kurwe van konsentrasie (X-as) in log teenoor die persentasie gebonde fraksie (Y-as) word opgestel (figuur 2.4)



**Figuur 2.4** Standaardkurwe vir IgE RIA

Die konsentrasie van die monsters word vanaf die standaardkurwe bereken deur die Beckman Immunofit EIA/RIA program.

#### 2.4. STATISTIESE ONTLEDING

Die gemiddelde nawelstring IgE vlakke asook die standaardafwyking is bepaal met behulp van die Lotus rekenaar program.

#### 2.5. RESULTATE

In tabelle 2.2 en 2.3 word 'n opsomming gegee van die normale IgE konsentrasies vanaf geboorte tot en met die ouderdom van 14 jaar.

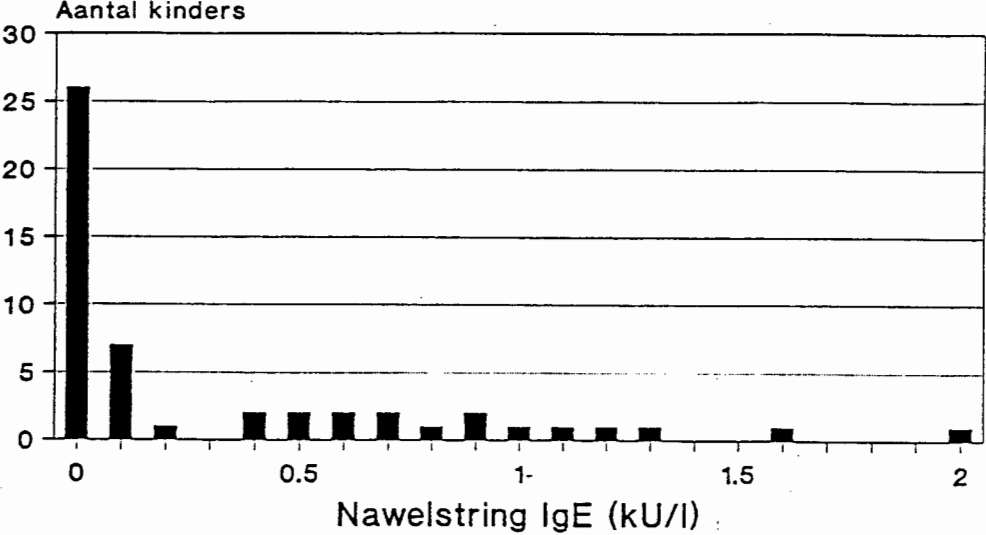
Ouderdom	0 dae	6 weke	3 6 9 maande
Gemiddelde Ige (kU/l)	0,2	0,7	0,8 2,7 2,4
Gemiddeld + 1 SD (kU/l)	0,6	2,1	1,8 6,6 5,2

**Tabel 2.2** Normale IgE konsentrasies vanaf geboorte tot 9 maande

Ouderdom	1	2	3	4 Jaar	7	10	14
Gemiddelde IgE (kU/l)	3,5	3,0	1,8	8,6	12,9	23,7	20,1
Gemiddeld + 1 SD (kU/l)	7,3	9,5	5,5	24,3	45,6	116	62,6

**Tabel 2.3** Normale IgE konsentrasies vanaf 1 tot 14 jaar

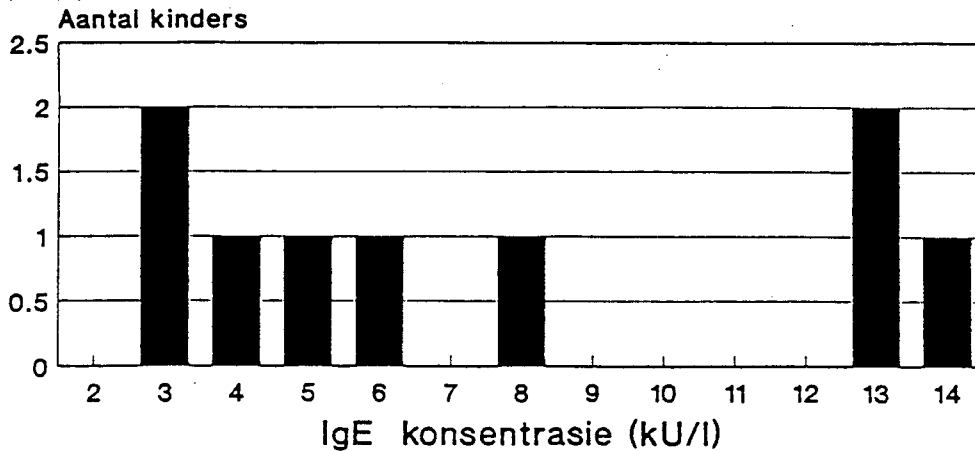
Figuur 2.5 stel die IgE nawelstring konsentrasies tussen 0 en 2 kU/l voor. Vyftig van die 61 monsters het binne hierdie reikwydte geval. Die rekenkundige gemiddelde van hierdie 50 waardes is 0,299 kU/l, en die standaardafwyking is 0,48.



**Figuur 2.5** IgE nawelstring konsentrasie tussen 0 en 2 kU/l



'n Verdere nege waardes tussen 2 en 14 kU/l is verkry (figuur 2.6). Die rekenkundige gemiddelde van hierdie waardes is 7,56 kU/l en die standaardafwyking is 4,19. Twee buitengewoon verhoogde waardes van onderskeidelik 36 en 44 kU/l is ook verkry.



**Figuur 2.6** IgE navelstring konsentrasies tussen 2 en 14 kU/l

## 2.6. BESPREGING

In 26 van die monsters was die IgE konsentrasie nul gewees. Hierdie verskynsel kan twee faktore toegeskryf word, naamlik dat IgE nie oor die plasenta beweeg nie (Gaburro, Piacentini & Boner, 1990, aangehaal in Buanocore, Zani, Tomasini, Tripodi, Grano & Bracci, 1992), dus is die IgE wat teenwoordig is in die navelstringbloed van die fetus alleen afkomstig. Ter ondersteuning hiervan bestaan daar aanduidings dat fetale sensitisering in die uterus plaasvind as gevolg van die moeder se dieet (Chandra, 1987, aangehaal in Buanocore, et al., 1992). Indien geen sensitisering plaasgevind het nie, kan verwag word dat die navelstring IgE konsentrasie baie laag of selfs nul sal wees.

'n Tweede rede vir hierdie skynbare afwesigheid van IgE, is die feit dat die metode wat gebruik is in die bepaling van IgE vlakke, naamlik die IgE RIA, nie sensitief genoeg is vir die bepaling van baie lae IgE konsentrasies nie. Meer sensitiewe metodes, byvoorbeeld die IgE PRIST ("paper-disc radio-immunosorbent test") of

die Ultra IgE RIA, sou moontlik aandui dat IgE wel teenwoordig is in hierdie monsters, hoewel slegs in baie lae konsentrasies (Hansen, et al., 1992).

In 24 van die monsters was die IgE konsentrasie tussen 0 en 2 kU/l. Die rekenkundige gemiddeld van hierdie waardes is 0,299 kU/l ( $\pm 0,48$ ). In hierdie studie is nie onderskeid getref tussen pasgeborenes waarvan die ouers 'n geskiedenis van atopie het of nie: die proefpersone is deel van 'n ewekansig geselekteerde groep; dus kan hierdie gemiddelde waarde vergelyk word met 'n soortgelyke studie gedoen deur Haus en kollegas (1988) waar 'n gemiddelde IgE konsentrasie van 0,37 kU/l verkry in die gesamentlik atopies en nie-atopiese groep. Die rede vir die verskil in waardes kan moontlik toegeskryf word aan die feit dat Haus 'n meer sensitiewe metode, naamlik die PRIST metode, gebruik het in die bepaling van IgE konsentrasies.

'n Verdere nege waardes tussen 2 en 14 kU/l is verkry waarvan die rekenkundige gemiddeld 7.56 kU/l ( $\pm 4.19$ ) is. Die gemiddeld vir al die waardes tussen 0 en 14 kU/l is 1,39 kU/l ( $\pm 3,09$ ). Twee buitengewoon verhoogde waardes van onderskeidelik 36 en 44 kU/l is ook verkry. In laasgenoemde twee gevalle bestaan die moontlikheid dat kontaminasie met die moeder se bloed plaasgevind het, veral vanweë die feit dat daar geen kontrole was oor die metode van kollektering van die bloed nie. Volgens 'n studie gedoen deur Lilja, Magnusson, Johansson, Kusoffsky en Oman (1992) word die moontlikheid van kontaminasie verhoog deur die gebruik van sekere metodes in die kollektering van bloed. In gevalle waar die sogenaamde gravitasie metode gebruik is, het kontaminasie met die moeder se bloed in soveel as 14% van die gevalle voorgekom, terwyl kontaminasie tot 'n minimum beperk word met die aspirasie metode en die trek van kapillêre bloed 4-5 dae na geboorte. Om te toets vir kontaminasie, word die IgA vlakke bepaal of daar word getoets vir die teenwoordigheid van spesifieke IgE antiliggamete in die navelstringbloed.

IgE konsentrasie in die navelstringbloed kan ook deur 'n verskeidenheid ander faktore beïnvloed word, naamlik rook, seisoen van geboorte, hormoonbehandelings, genetiese en etniese faktore, infestasie met parasiete en dieet.

Sommige studies (Arshad, Matthews, Gant & Hide, 1992) toon 'n direkte verband tussen verhoogde IgE vlakke en moeders wat gerook het tydens die swangerskap. Ander studies kon egter nie daarin slaag om so 'n verband aan te dui nie (Ownby, Johnson & Peterso, 1991 en Oryszczyn, Godin, Annesi, Hellier & Kauffmann, 1991).



Babas gebore tydens die lenteseisoen het in sommige gevalle verhoogde IgE konsentrasies met geboorte (Morrison, Smith & Springett, 1979, aangehaal in Croner, 1992), terwyl behandeling met progesteron gedurende swangerskap tot verhoogde navelstring IgE vlakke lei (Michel, et al., 1980).

Kinders van atopiese ouers het dikwels verhoogde IgE vlakke tydens geboorte (Kay & Lessof, 1992). 'n Uitsondering egter is die swart bevolkingsgroep in Suid-Afrika waar geen verband gevind kan word tussen hoë navelstring IgE waardes en 'n atopiese familiegeskiedenis nie. Daar word gespekuleer dat hierdie verskynsel toegeskryf kan word aan die proses van toenemende verstedeliking van die swart bevolkingsgroepe (Haus, et al., 1988).

Wat etniese faktore aan betref, toon studies in China (Tseng, Lam & Davies, 1987) en Amerika (Thomas, Abrishami & Chehreh, 1979) dat die IgE vlakke van pasgeborenes van verskillende etniese groepe min verskil (aangehaal in Croner, 1992). In Suid-Afrika egter is gevind dat navelstring IgE vlakke van swart pasgeborenes aansienlik hoër is as dié van Blanke en Kleurlingpasgeborenes (Haus, et al., 1988).

Indien 'n swanger vrou deur parasiete geïnfesteer is, kan die sirkulerende parasiet antigene die fetus stimuleer tot verhoogde IgE produksie (Weil, Hussain, Kumaraswami, Phillips & Ottesen, 1983). Die dieet van 'n swanger vrou speel ook 'n rol, aangesien 'n hoë inname van sekere voedselsoorte, veral suiwelprodukte, tydens die periode van swangerskap verhoogde IgE produksie in die fetus tot gevolg kan hê (Björkstén & Kjelman, 1990).

## 2.7. GEVOLGTREKKING

In hierdie loodsstudie is die IgE konsentrasies van 'n ewekansig geselekteerde groep Kleurlingbabas bepaal. Hoewel die gemiddelde IgE konsentrasie van hierdie studie verskil van die waarde verkry in 'n ander soortgelyke studie, is dit uit bogenoemde data duidelik dat 'n verskeidenheid van faktore die IgE konsentrasie in die navelstringbloed kan beïnvloed. Streng gekontroleerde studies, wat al hierdie faktore in ag neem, is dus nodig indien die normale IgE konsentrasie van 'n groep proefpersone bepaal word.

Tans bestaan daar geen aparte normale IgE waardes vir die Swart en Kleurling bevolkingsgroepe in Suid-Afrika nie. Aangesien atopiese siektes 'n steeds groeiende

probleem is, is dit belangrik dat gekontroleerde studies gedoen word ten einde normale IgE waardes vir die verskillende etniese groepe te bepaal. Met die hulp van hierdie waardes kan individue wat 'n risiko loop om atopiese siektes te ontwikkel, vroegtydig geïdentifiseer word en kan pogings aangewend word om die ontwikkeling van sulke siektes te vertraag en indien moontlik, te verhoed. Vanweë die gebrek aan sulke verwysingswaardes vir bogenoemde twee bevolkingsgroepe, is dit tans nie moontlik om hoë risiko individue in hierdie bevolkingsgroepe doeltreffend te identifiseer nie.

### HOOFSTUK 3: INVLOED VAN ASCARIS LUMBRICOIDES OP DIE RESPIRATORIESE SISTEEM: BEPALING VAN "PEAK EXPIRATORY FLOW" (PEF) VLAKKE

#### 3.1 INLEIDING:

Ascaris lumbricoides (A. lumbricoides) is een van die algemeenste helminte wat die menslike spysverteringskanaal infesteer (Crompton, Nesheim & Pawlowski, 1989). Hoewel die mens die belangrikste gasheer is, word A. lumbricoides ook gevind in die hond, kat, vark, skaap, oerang-oetang (Pawlowski, 1984), sjimpansee, bok, gorilla, aap, muis, konyn, rot, eekhoring en die marmot (Crompton, et al., 1989).

Een van die eerste wetenskaplike bewyse van A. lumbricoides is reeds in 1683 deur Tyson gegee. Hy het na die parasiet verwys as Lumbricoides teres. Linnaeus het in 1758 die bestaande naam vir die eerste keer gebruik, terwyl Goeze (1782) die naam en beskrywing gegee het van die rondewurm, Ascaris suum, wat algemeen in die vark voorkom en baie na verwant is aan A. lumbricoides (Crompton, et al., 1989). Takata (1951) en Phyllis, Harrold en Whiteman (1972) het eksperimenteel bewys dat die larwes van A. suum wel in die mens kan ontwikkel, maar dat hulle selde die volwasse, intestinale fase bereik (1984).

Tydens een van die fases in die lewensiklus van A. lumbricoides word die larwes in die longe aangetref en vandaar is die aanname gemaak dat dit 'n invloed op die respiratoriese stelsel mag hê. In die sewentigerjare is verskeie studies geloods ten einde die verband tussen infestasië met A. lumbricoides en allergiese asma te ondersoek. Die resultate wat verkry is, was egter teenstrydig, met die gevolg dat daar tot op hede nie tot 'n bevredigende gevolgtrekking gekom kon word nie. Die besonderhede van hierdie studies asook die verskillende hipoteses ten opsigte van die verband tussen allergiese asma en infestasië met die rondewurm, A. lumbricoides, sal volledig in hoofstuk 4 bespreek word.

Bogenoemde studies het egter slegs gekonsentreer op die allergiese respons wat 'n Ascaris infestasië kan ontlok en het nie die moontlike irriterende effek van so 'n infestasië op die longe of enige subkliniese effekte in aanmerking geneem nie (Barrand, 1992). Deur die meting van een van die parameters van longfunksie byvoorbeeld die PEF ("peak expiratory flow"), kan die invloed van Ascaris infestasië op die longe vanuit 'n ander perspektief ondersoek word. PEF lesings is veral nuttig in die geval van asmalyers aangesien die informasie hulle in staat stel om medikasie minder gereeld en meer doeltreffend te gebruik (Sheffer, Bousquet, Basse, Clar, Dahl, Evans, Fabbri, Hargreave, Holgate, Lenfant, Hurd, Taggart, Fulwood, Magnusson, Partridge, Pauwels, Rodriguez-Raisin, Rubinfield, Sates, Sears, Szczeklik & Warner, 1992).

Die doel van hierdie deel van die studie is dus om die moontlikheid van irritasie van die longe deur die Ascaris larwe te ondersoek. Dit word gedoen deur PEF waardes te meet en in verband te bring met infestasië deur A. lumbricoides.

## 3.2 LITERATUUROORSIG:

### 3.2.1. Epidemiologie van *Ascaris lumbricoides*

*Ascaris lumbricoides* is een van die algemeenste oorsake van parasietinfestasies by die mens (Tietze & Tietze, 1991). Ongeveer 25% van die wêreldbevolking is met dié nematode geïnfesteer; dus is dit 'n ernstige gesondheidsprobleem in ontwikkelende lande (WHO, 1987, aangehaal in Guyatt & Bundy, 1991). Die hoë voorkoms van dié parasietinfestasië is te wyte aan die feit dat die vroulike wurm buitengewone vrugbaarheidseienskappe toon, terwyl die eiers 'n hoë weerstand teen ongunstige omgewingstoestande het (Sinniah & Subramaniam, 1991).

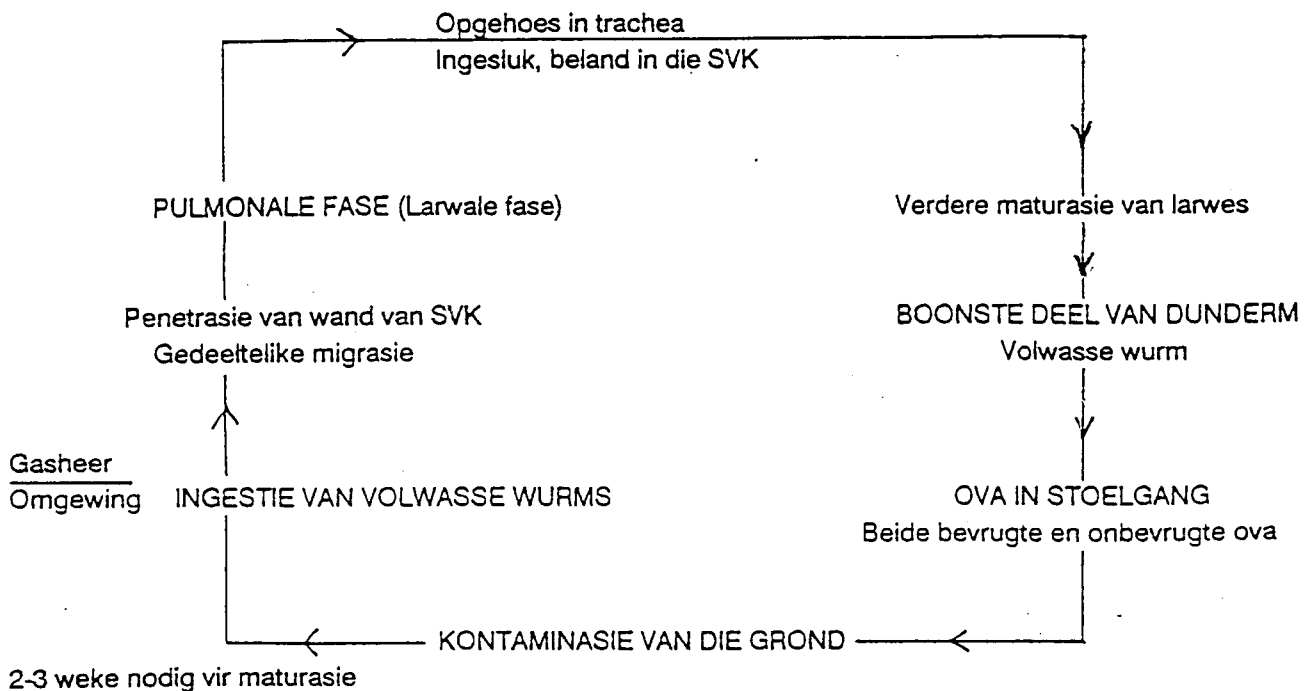
Wat die voorkoms van Ascariasis betref, verskil dit in verskillende dele van die wêreld en selfs binne 'n enkele land. Dit word aangetref in alle tropiese, subtropiese en matige klimaatstreke (Tietze & Tietze, 1991). Die voorkoms van Ascariasis is egter die algemeenste in tropiese en subtropiese areas (Sinniah & Subramaniam, 1991) wat gekenmerk word deur 'n warm, klam klimaat (Tietze & Tietze, 1991). Die gebrek aan voldoende sanitêre geriewe (Warren & Mahmoud, 1984) wat lei tot kontaminasie van die grond, water of beide, het 'n verhoogde voorkoms van dié parasietinfestasië tot gevolg (Jones, 1988, aangehaal in Tietze & Tietze, 1991). Die toestand word verder vererger deur faktore soos oorbevolking, 'n lae sosioekonomiese klas en onvoldoende persoonlike higiëne (Biswas, Arora & Misra, 1980).

Geslag en ouderdom is nog twee faktore wat die verspreiding van hierdie infestasië beïnvloed (Haswell-Elkins, Kennedy, Maizels, Elkins & Anderson, 1989). In die geval van mans word 'n omgekeerde verband tussen hierdie twee veranderlikes gevind: 'n toename in ouderdom het naamlik 'n afname in infestasië tot gevolg. Hierdie tendens kom egter nie by vroue voor nie (Haswell-Elkins, Leonard, Kennedy, Elkins & Maizels, 1992). Elkins, Haswell-Elkins en Anderson (1986) asook Bundy (1988) skryf dié patroon toe aan geslagsgeassosieerde aktiwiteite wat blootstelling aan infestasië beïnvloed (aangehaal in Haswell-Elkins et al., 1992). Die vroue in hierdie spesifieke populasie het meeste van hul tyd rondom die huis deurgebring, terwyl die mans na puberteit minder tyd tuis gespandeer het (Haswell-Elkins, et al., 1992). Infestasië onder kinders is meer algemeen as onder volwassenes,

met die hoogste voorkoms by kinders tussen die ouderdomme twee tot tien jaar oud (Tietze & Tietze, 1991).

### 3.2.2.. Lewensiklus

Die lewensiklus van Ascaris lumbricoides is relatief eenvoudig en word in figuur 3.1 voorgestel. In beide die larwale en volwasse stadiums tree die mens as gasheer op, terwyl die grond die omgewing verskaf waar maturasie plaasvind en terselfdertyd dien as reservoir vir die eiers (Pawlowski, 1984).



**Figuur 3.1** Lewensiklus van die rondewurm, Ascaris lumbricoides (aangepas vanuit Tietze & Tietze, 1991. The roundworm, Ascaris lumbricoides, *Primary Care Clinics in Office Practice*, 18)



Volgens konvensie begin die lewensiklus van die Ascaris lumbricoides nadat kopulasie tussen die twee geslagte plaasgevind het in die dunderm van die gasheer (Crompton, et al., 1989). Hierna beland beide bevrugte en onbevrugte eiers vanaf die vroulike wurm in die fekale massa waarna dit in die stoelgang uitgeskei word (Tietze & Tietze, 1991). Die ontwikkeling in die bevrugte eiers tydens die eerste larwale stadium duur tien tot veertien dae (Pawlowski, 1984). Optimale omstandighede is 'n warm, klam omgewing met temperature tussen 28°C en 32°C (Pawlowski & Arfaa, 1984, aangehaal in Pawlowski, 1984). By laer temperature (16°C tot 18°C) duur ontwikkeling langer, naamlik tussen vyf en veertig en vyf en vyftig dae (Pawlowski, 1984). Die eiers is redelik bestand teen koue, uitdroging, suiwering en sterk chemikalieë, hoewel direkte blootstelling aan sonlig nadelig mag wees. Sommige mikroörganismes, veral fungi (bv. Humicola fuscoatra) kan ook die eiers nadelig beïnvloed (Tietze & Tietze, 1991).

Geïnfesteerde eiers moet via die SVK ingeneem word alvorens infestasië plaasvind. Infestasië geskied veral deur inname van geïnfesteerde grond - 'n algemene wyse van infestasië onder kinders (Pawlowski, 1978) - asook gekontamineerde water, ongewaste, gekontamineerde groente (Tietze & Tietze, 1991) en transplasentale migrering van larwes (Chu, Chen & Huang, 1972).

In die SVK verlaat die tweede fase larwes die eiers deurdat laasgenoemde versag as gevolg van die werking van gastriese en duodenale vertering. Die larwes penetreer die mukosa van die jejunum deur middel van proteolitiese ensieme (Tietze & Tietze, 1991) en migreer vandaar na die lewer via die limf- en/of bloedvate (Pawlowski, 1984). Vanaf die lewer beweeg die larwes na die regterhart en vandaar na die pulmonale kapillêre bed, waar dit as't ware uit die bloed "gefiltreer" word. Die larwes wat die pulmonale sirkulasie binnegaan, vervel en is nou aansienlik groter (Tietze & Tietze, 1991). Volgens Jones (1988) duur migrering na die longe ongeveer drie tot vier dae. In geval van ernstige infestasië beweeg sommige larwes deur die pulmonale sirkulasie en beland in die arteriële sirkulasie. In die longe word die alveolêre wand binnegedring (Tietze & Tietze, 1991) waarna migrering na die trachea plaasvind. Terselfdertyd verdubbel die larwes in lengte en die derde en vierde larwale fases word bereik. Die migreringsproses word aangehelp deur die hoesrefleks (Tietze & Tietze, 1991). Na ongeveer twee weke in die longe word die larwes opgehoes en weer ingesluk (Jones, 1988).

Slegs larwes wat die metamorfose na jong volwasse wurms ondergaan het, sal weerstand hê teen die gastriese sure en sodoende in staat wees om in die SVK te oorleef (Tietze & Tietze, 1991). Ongeveer 87.2% van die volwasse wurms bevind hul in die jejunum terwyl slegs 11.9% in die ileum aangetref word (Makidono, 1956, aangehaal in Pawlowski, 1984).

In die eerste twee tot drie maande vind die meeste groei in die lengte plaas en daarna 'n toename in gewig (Pawlowski, 1984). Vir die volgende ses tot ag weke bereik die wurms seksuele volwassenheid en word hulle seksueel aktief. Voedingstowwe word vanuit die fekale stroom verkry terwyl die eiers ook hierin gedeponeer word (Tietze & Tietze, 1991). Die vroulike Ascaris begin eiers produseer wanneer sy 'n lengte van ongeveer 118 mm bereik het. Dit blyk dat daar 'n direkte verband tussen 'n toename in massa en produksie van eiers bestaan. Nadat die vroulike wurm maksimum grootte bereik het, is daar 'n afname in die produksie van eiers (Sinniah & Subramaniam, 1991). Hierdie eiers word in die stoelgang uitgeskei. Volwasse wurms leef vir 'n tydperk van ongeveer 'n jaar in die gasheer waarna hul in die stoelgang uitgeskei word (Tietze & Tietze, 1991). Na ingestering van die eiers duur dit ongeveer sestig tot negentig dae vir die wurm om volwassenheid te bereik en self eiers te produseer (Jones, 1988).

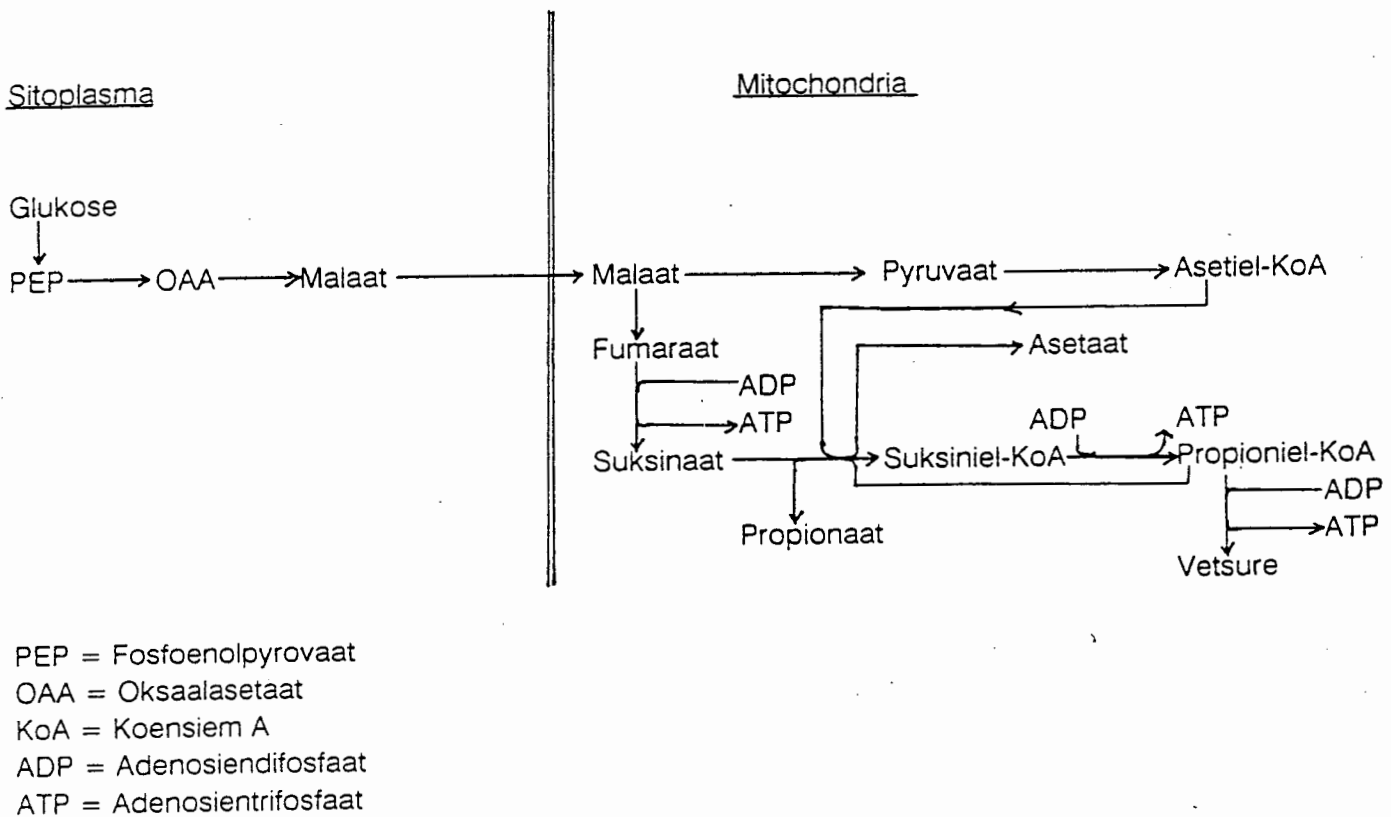
### 3.2.3. Morfologie en biologie van *A. lumbricoides*

Die volwasse vroulike wurm is 20 - 35 cm lank en 3 - 6 mm in omtrek, terwyl die manlike Ascaris 12 - 21 cm lank en 2 - 4 mm in omtrek is (Tietze & Tietze, 1991). Die manlike wurm kan verder onderskei word deur die teenwoordigheid van 'n prominente posterior kurwe waarin die koppelingsspirakels geleë is (Crompton, et al., 1989). Die volwasse wurm se liggaamskleur wissel tussen pienk en roomkleur. Volgens Smith en Lee (1963) is die pienkerige kleur te wyte aan die teenwoordigheid van twee tipes hemoglobien wat deur die wurm gesintetiseer word (aangehaal in Crompton, et al., 1989). Die grootste deel van die Ascaris se ingewande word beslaan deur die SVK en 'n buisvormige voortplantingsorgaan. Lg. kom enkel in die manlike wurm en dubbel in die vroulike wurm voor.

Die Ascaris verkry sy voedingstowwe vanuit die SVK van die gasheer en het sy eie stel verteringsensieme, soos amilase, protease en lipase (Pawlowski, 1984). Die



volwasse *Ascaris* is 'n anaerobiese organisme met 'n hoë glikogeenverbruik (Pawlowski, 1984). Glikolise vorm die basis van die energiemetabolisme (Crompton, et al., 1989). Die afbraak van glukose word volledig in figuur 3.2 weergegee. Hiermee saam vind oksidatiewe dekarboksilering plaas, met vlugtige vetsure as die eindproduk. Die eiers, asook die eerste-, tweede- en derde fase larwes het 'n aerobiese metabolisme sowel as 'n aktiewe lipiedmetabolisme. Proteien metabolisme is vinniger tydens die groeiproses (wanneer die wurms vervel) en die produksie van eiers. Aminosure word deels verkry uit die SVK van die gasheer, terwyl dit ook in die ovaria van die *Ascaris* gesintetiseer word (Pawlowski, 1984).



**Figuur 3.2** Glukose katabolisme van *Ascaris lumbricoides* (aangepas vanuit Pawlowski & Arfaa, 1984. Ascariasis, in: Warren & Mahmoud (eds.), *Tropical and Geographical Medicine*, McGraw-Hill Books, New York)

Een van die uitstaande kenmerke in die biologie van die Ascaris is sy buitengewone voortplantingspotensiaal: 'n enkele vroulike wurm kan soveel as 240 000 eiers daaglik produseer (Sinniah, 1982, aangehaal in Pawlowski, 1984).

#### 3.2.4. Kliniese manifestasies

Die kliniese manifestasies kan in twee fases verdeel word, naamlik

- larwale migrerende fase
- intestinale infestasië deur die volwasse wurm (Tietze & Tietze, 1991).

Simptome ontwikkel as gevolg van weefselbeskadiging, immunologiese respons van die gasheer teen die infestasië, obstruksië van die SVK, obstruksië van die maaglumen as gevolg van aggregering van die wurms en maaglike voedingstekorte in die gasheer na infestasië (Tietze & Tietze, 1991).

Tydens beide die larwale migrerende en die intestinale fase, is die toestand aanvanklik asimptomaties, maar na herhaalde infestasië kan komplikasies intree, bv. kenmerkend van eersgenoemde fase is hepatitis, hepatomegalie, geelsug en beskadiging van die lewerweefsel (Pawlowski, 1984). Wanneer die larwes die longe binnedring, word die alveoliwand beskadig waarna bloed en sereuse vloeistowwe die alveoli vul (Tietze & Tietze, 1991). Simptome soos hoes, dispnee en pulmonale edeem is kenmerkend van die respiratoriese komplikasies wat mag intree (Jones, 1991). Na blootstelling aan die antigene van Ascaris word die gasheer se immuunsisteem geaktiveer en hipersensitiwiteitsreaksies soos bronchiale asma, Loeffler sindroom en galbulte kom voor (Pawlowski, 1984).

Tydens die intestinale fase, waar die skade deur die volwasse wurm aangerig word, kom toestande soos obstruktië hepatitis, pankreatitis, appendicitis en intestinale obstruksië voor (Tietze & Tietze, 1991). Abdominale pyn is kenmerkend van 'n minder ernstige infestasië (Pawlowski, 1984).

Die verband tussen Ascaris infestasië en wanvoeding is 'n kontroversiële probleem. Bukenyo (1987) het gevind dat daar 'n direkte verband tussen die graad van wanvoeding en infestasië is, maar hy het 'n derde faktor, naamlik die sosio-ekonomiese toestande van die kinders buite rekening gelaat. Stephenson (1980) het egter gevind eliminasië van die wurms 'n gewigstoename in die kinders tot gevolg

gehad het (in vergelyking met die placebo groep), hoewel beide groepe steeds as ondervoed geklassifiseer is. Net so het proteïenabsorpsie toegeneem in kinders wat behandel is (Venkatachalam & Patwardhau, 1954). Verder is tekens van wanabsorpsie van vette, koolhidrate en vitamien A in geïnfekteerde kinders gevind (Mahalanabio, Jalank & Maitra, 1976). Die struikelblok in studies oor die invloed van Ascaris op voeding, is die feit dat die stoelgangmonsters van 'n individu soms positief en dan weer negatief toets vir die teenwoordigheid van Ascaris eiers (Tietze & Tietze, 1991).

### 3.2.5. Behandeling en beheer van Ascariasis

Van die bekendste middels in die behandeling van Ascaris lumbricoides, is mebendazole (dit inhibeer die fosforileringsproses in die mitochondria), pyrantel pamoate en piperazine sitraat (beide dien as neuromuskulêre blokkeerders). Al bogenoemde middels se werking is slegs beperk tot die lumen van die maag, dus is dit nie effektief teen die migrerende larwes buite die SVK nie (Tietze & Tietze, 1991).

Elkins, Haswell-Elkins en Anderson (1986) het gevind dat mediese behandeling slegs 'n korttermyn oplossing bied en dat herinfestasië intree nadat behandeling gestaak is. Infestasië is in sommige gevalle erger as voor die behandeling (aangehaal in Crompton, et al., 1989).

In die behandeling van Ascariasis is dit dus belangrik dat daar aan die gemeenskap as 'n geheel aandag gegee moet word (Crompton, et al., 1989). Aangesien die parasietinfestasië deur grond oorgedra word, is persoonlike higiëne en rioolverwydering uiters belangrik. In areas waar Ascaris infestasië algemeen voorkom, moet die gebruik van menslike feces as bemesting vermy word ten einde infestasië te beheer (Richards & Baker, 1988). Hoewel chemoterapie effektief is, is verbeterde sanitêre geriewe en die verandering van sekere kulturele gebruike noodsaaklik vir langtermyn beheer van hierdie probleem (Tietze & Tietze, 1991). Esrey, Potash, Roberts en Shiff (1991) het gevind dat voldoende sanitêre- en watergeriewe, tesame met chemoterapie, 'n groter verbetering van die parasietinfestasië tot gevolg gehad het as toe net voldoende sanitêre- en watergeriewe beskikbaar was.

Rifkin (1986) stel voor dat die gemeenskap op verskillende vlakke betrek moet word in die kontrole en beheer van Ascaris infestasies, naamlik eerstens op 'n mediese vlak, waar lede van die gemeenskap onder mediese toesig toesien na die algemene gesondheid van die gemeenskap. Tweedens is gesondheidsdiens, waar lede van die gemeenskap aktief deelneem aan die lewering van gesondheidsdienste, en derdens is gemeenskapsontwikkeling, waar lede van die gemeenskap deel het aan die verbetering van sosiale en ekonomiese toestande in hul gebied (aangehaal in Crompton, et al., 1989).

### 3.3 MATERIAAL EN METODE:

#### 3.3.1 Omgewing

Die studie is uitgevoer in 2 primêre skole in die Wes-Kaap in die periode Maart tot Mei 1994. Toestemming is verkry van die Departement van Onderwys, die betrokke skoolhoof en die ouers van die kinders.

#### 3.3.2. Kolletering van monsters

Aan elkeen van die kinders, sub A tot standerd 5, is 'n stoelgangmonsterbotteltjie oorhandig. Laasgenoemde bestaan uit 'n silindervormige deurskynende plastiekhouer en styfpassende deksel waaraan 'n klein lepeltjie vasgeheg is. Die lepeltjie vergemaklik die kolletering van die stoelgang. Tesame met die botteltjie is ook 'n brief saam met die kinders huis toe gestuur waarin die doel van die ondersoek asook die prosedure aan die ouers verduidelik word. In die brief is beklemtoon dat stoelgange apart gekollekteer moet word ten einde kontaminasie met die uriene te voorkom. Die botteltjies met stoelgange is na 2 dae weer gekollekteer.

#### 3.3.3. Insameling van data

Altesaam 237 kinders (129 seuns en 108 meisies) uit beide skole, tussen die ouderdomme 5 tot 16 jaar, het aan die ondersoek deelgeneem. Die ouderdom (tot



die naaste 6 maande volgens skoolrekords), geslag, massa, lengte en PEF van elk van die kinders is genoteer. Vir kinders onder die ouderdom van 8 jaar is die Vitalograph piekvloeimeter gebruik, terwyl die Wright piekvloeimeter vir ouer kinders gebruik is. Die lesings is elke oggend vanaf 10h00 geneem.

Die PEF lesings is geneem met die kind in 'n staande posisie en die ken na vore gestoot. Die asem word diep ingetrek, die mondstuk word in die mond geplaas en die asem word in een kort, vinnige blaas uitgeblaas. Die beste van drie pogings is genoteer. Die mondstuk is na elke proefpersoon gesteriliseer in 'n 1:200 verdunning van Hibitane en gedistilleerde water. In die eerste skool (skool A) is kinders met verlaagde PEF waardes op dieselfde wyse vir 'n tweede maal getoets en weer is die beste van drie pogings genoteer.

#### 3.3.4 Ontleding van monsters

Vir elke stoelgangmonster is twee oplossings gebruik vir die identifisering van Ascaris eiers naamlik isotoniese soutoplossing (0,85% NaCl: 8,5g NaCl opgelos in 1000ml gedistilleerde water) en Lugol Jodium (2g KI, 1g I<sub>2</sub> kristalle en 100ml gedistilleerde water). Met die Lugol metode kan die kerne van die parasiet eiers duidelik gesien word.

Eenvoudige nat smere is gemaak deur 'n klein hoeveelheid feces te emulsifiseer op 'n voorwerpglasie. Sogenaamde "lemoenstokkies" en bogenoemde 2 oplossings is vir hierdie doel gebruik (Raphael, 1983). Daar is dus 2 smere vir elke stoelgangmonster gemaak. Na emulsifisering is 'n dekglasie oor die geëmulgiseerde feces en voorwerpglasie geplaas en is die smere ondersoek vir die teenwoordigheid van parasietova. Die x10 en/of die x40 objektief van 'n Nikon binokolêre mikroskoop is vir hierdie doel gebruik. Daar is slegs ondersoek ingestel na die teenwoordigheid van parasiet ova, dus nie na die intensiteit van infestasië deur die bepaling van die aantal ova teenwoordig nie.

Ten einde die invloed van A. lumbricoides op die respiratoriese sisteem te ondersoek, is die proefpersone in twee groepe verdeel, naamlik diegene wat geïnfesteer was met dié parasiet (par = 1) en dié waar geen Ascaris ova in die stoelgange gevind kon word nie (par = 0).

### 3.3.5. Identifisering van die parasiet ova

Twee tipes eiers kan onderskei word in die stoelgang van 'n geïnfesteerde persoon, naamlik gefertiliseerde en nie-gefertiliseer eiers. Die gefertiliseerde eiers van Ascaris lumbricoides het 'n effens elliptikale voorkoms en wissel in grootte van 50-70 x 40-50 $\mu$ m (figuur 3.3). Die protoplasma het 'n granulêre voorkoms (Raphael, 1983). Die buitenste deel van die ovum bestaan uit 4 lae, waarvan die buitenste laag in sommige gevalle afwesig kan wees, sodat die ovum 'n gladder voorkoms en 'n byna sferiese vorm het. Hierdie buitenste laag bestaan uit klewerige mukopolisakkariede en is verantwoordelik vir die vashegting van A. lumbricoides aan 'n verskeidenheid van oppervlaktes in die menslike liggaam. Die orige drie lae word deur die embryo gesintetiseer vir eie gebruik (Crompton, et al., 1989).

**Figuur 3.3**      Gefertiliseerde Ascaris lumbricoides ovum  
(x200)

Die nie-gefertiliseerde eier is langer en smaller as die gefertiliseerde een, naamlik 60-100 x 40-60 $\mu$ m (Crompton, et al., 1989). Beide gefertiliseerde en nie-gefertiliseerde eiers kan in dieselfde stoelgang teenwoordig wees (Tietze & Tietze, 1991).

### 3.3.6. Statistiese ontleding

Die data is statisties ontleed deur die Departement Statistiek, Universiteit Stellenbosch. Die Minitab program is gebruik ten einde vas te stel of daar 'n beduidende verskil is in PEF waardes van die twee groepe, par = 1 en par = 0.

'n T-toets is gedoen ten einde vas te stel of daar 'n beduidende verskil tussen die eerste en tweede stel PEF lesings is. Die verskil tussen die eerste en tweede PEF lesings is volgens die volgende formules bereken:

$$\bar{D} = \frac{\sum D}{n} \quad (\text{die gemiddelde verskil tussen die twee routing gemiddeldes})$$

$$\sum d^2 = \sum D^2 - \frac{(\sum D)^2}{n} \quad (\text{die som van kwadrate van die verskil in afwykings})$$

$$s_D = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}} \quad (\text{standaardafwyking van die verskille})$$

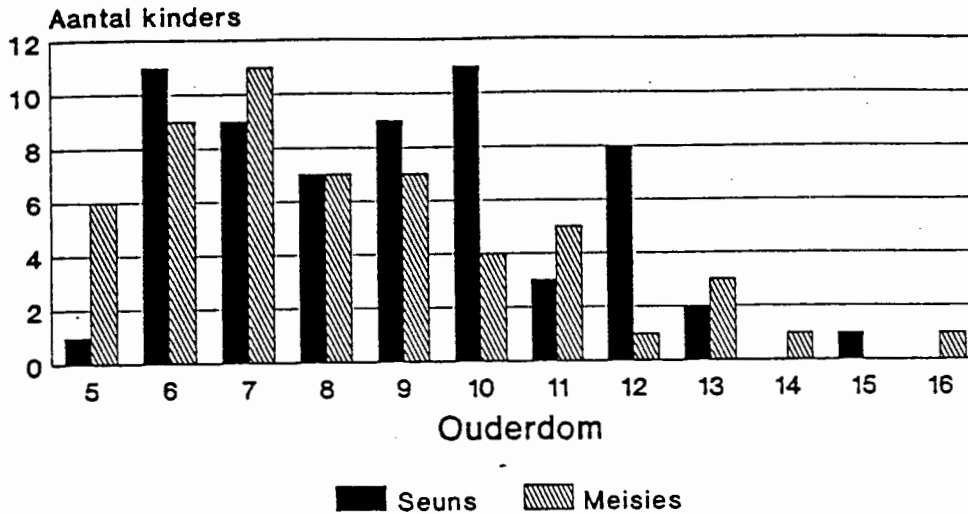
$$s_{\bar{D}} = \frac{s_D}{\sqrt{n}} \quad (\text{standaardfout van die gemiddelde verskille})$$

$$t_e = \frac{\bar{D}}{s_{\bar{D}}} \quad (\text{empiriese t-waarde soos verkry deur die gemiddelde verskil uitgedruk in terme van die standaardfout van verskille})$$

## 3.4. RESULTATE

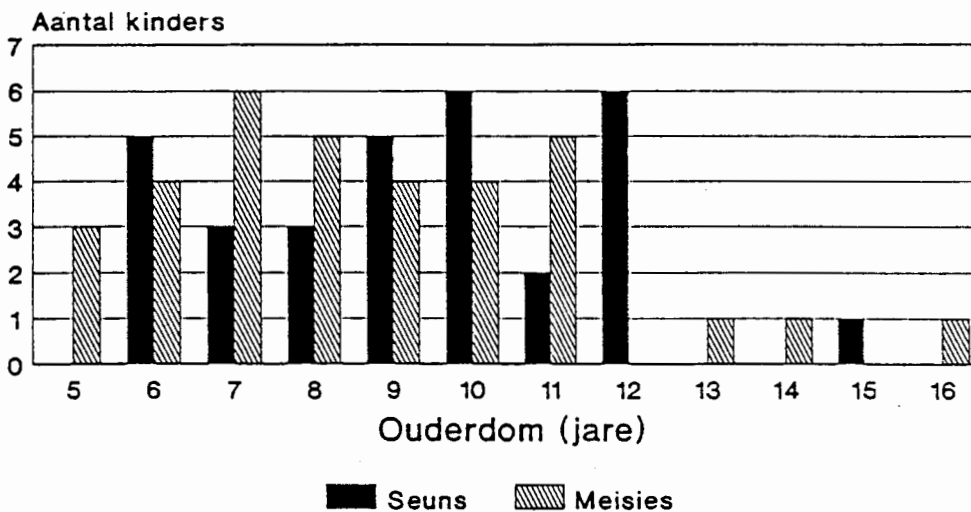
In skool A het 156 kinders (74 meisies en 82 seuns) aan die ondersoek deelgeneem. In 117 gevalle is parasieteiers (insluitende A. lumbricoides) positief geïdentifiseer in die stoelgange. Van die 74 meisies was 55 (74,3%) met parasiete geïnfesteer teenoor 62 (75,61%) van die 82 seuns.

Ouderdomsgewys kan 'n duidelike patroon onderskei word, naamlik 47 (81,03%) van 58 kinders tussen die ouderdomme 5 tot 7 jaar was met parasiete geïnfesteer. Hierdie syfer daal namate die kinders ouer word, naamlik 45 (75%) van 60 kinders tussen 8 en 10 jaar oud was geïnfesteer teenoor 25 van 38 kinders (65,8%) bo die ouderdom van 11 jaar (figuur 3.4).



**Figuur 3.4** Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met parasiete (skool A)

Die syfer vir infestasië met *A.lumbricoides* alleenlik (figuur 3.5) is aansienlik laer: 41,67% (65 van die 156 kinders) was met hierdie parasiet geïnfesteer.



**Figuur 3.5** Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met *Ascaris lumbricoides* (skool A)

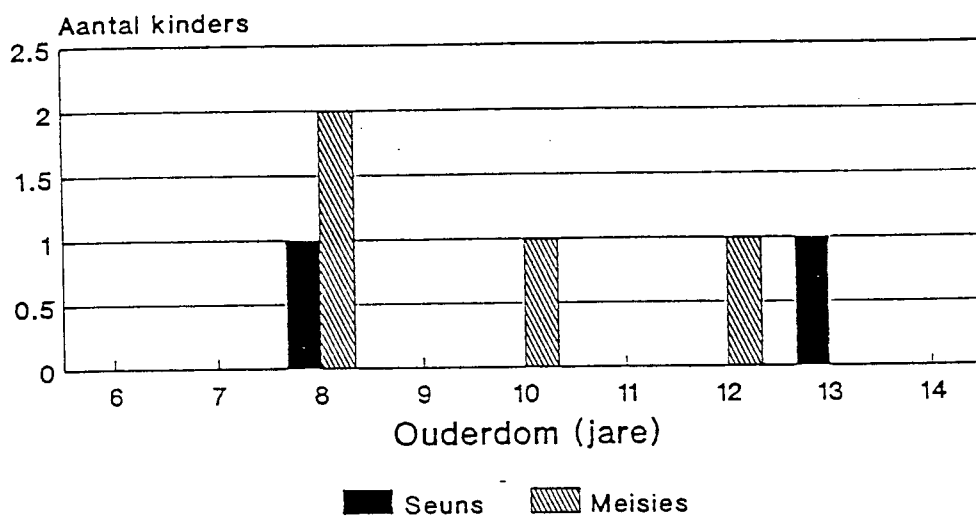


Deur gebruik te maak van die laer limiet van normaliteit (LLN) tabel (Godfrey, Kamburoff & Nairn, 1970), is vasgestel dat 55 kinders verlaagde PEF waardes het. Nadat hulle vir 'n tweede maal getoets is, was slegs 22 van die waardes steeds laer as normaal (tabel 3.1).

Toetsnommer	PEF1	PEF2	O	D <sup>2</sup>
1	100	165	65	4225
2	120	160	40	1600
3	85	120	35	1225
4	70	110	40	1600
5	100	120	20	400
6	170	180	10	100
7	80	140	60	3600
8	130	180	50	2500
9	170	260	90	8100
10	120	160	40	1600
11	140	150	10	100
12	140	160	20	400
13	110	130	20	400
14	140	150	10	100
15	150	200	50	2500
16	180	180	0	0
17	160	170	10	100
18	150	185	35	1225
19	170	210	40	1600
20	175	200	25	625
21	190	200	10	100
22	185	250	65	4225
23	140	180	40	1600
24	230	260	30	900
25	210	230	20	400
26	110	200	90	8100
27	260	430	170	28900
28	250	320	70	4900
29	145	215	70	4900
30	260	320	60	3600
31	230	330	100	10000
32	170	230	60	3600
33	280	400	120	14400
34	240	260	20	400
35	220	400	180	32400
36	270	410	140	19600
37	230	330	100	10000
38	230	350	120	14400
39	155	150	-5	25
40	150	180	30	900
41	210	280	70	4900
42	220	270	50	2500
43	200	300	100	10000
44	230	330	100	10000
45	60	290	60	3600
46	280	430	150	22500
47	140	210	70	4900
48	160	190	30	900
49	240	300	60	3600
50	210	240	30	900
51	200	250	50	2500
52	210	240	30	900
53	230	260	30	900
54	250	320	70	4900
55	260	410	150	22500
	$\bar{X} = 183,36$	$\bar{X} = 241,73$	ED = 3210	ED <sup>2</sup> = 290850

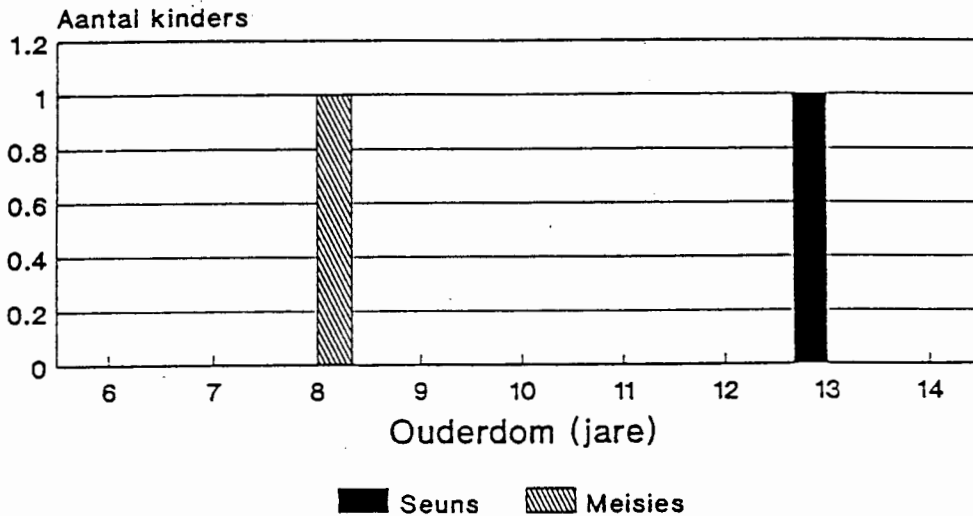
Tabel 3.1 Verskil tussen eerste en tweede PEF lesings

In die tweede skool, skool B, het 81 kinders (34 meisies en 47 seuns) deelgeneem aan die ondersoek. Die graad van infestasië was baie laer as in die geval van skool A: slegs 6 van die 81 proefpersone (7,41%) was met parasiete geïnfesteer. Van die 34 meisies kon parasiete ova positief geïdentifiseer word in slegs 4 gevalle (11,76%) teenoor 2 gevalle uit die 47 seuns (4,26%). Vanweë die klein hoeveelheid geïnfesteerde persone, kan 'n duidelike ouderdomsverwante patroon van infestasië nie vasgestel word nie: by kinders tussen die ouderdomme van 6 tot 8 jaar oud was 3 persone geïnfesteer (17,65%) terwyl 3 persone tussen 9 en 14 jaar geïnfesteer was (4,9%) (figuur 3.6).



**Figuur 3.6** Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met parasiete (skool B)

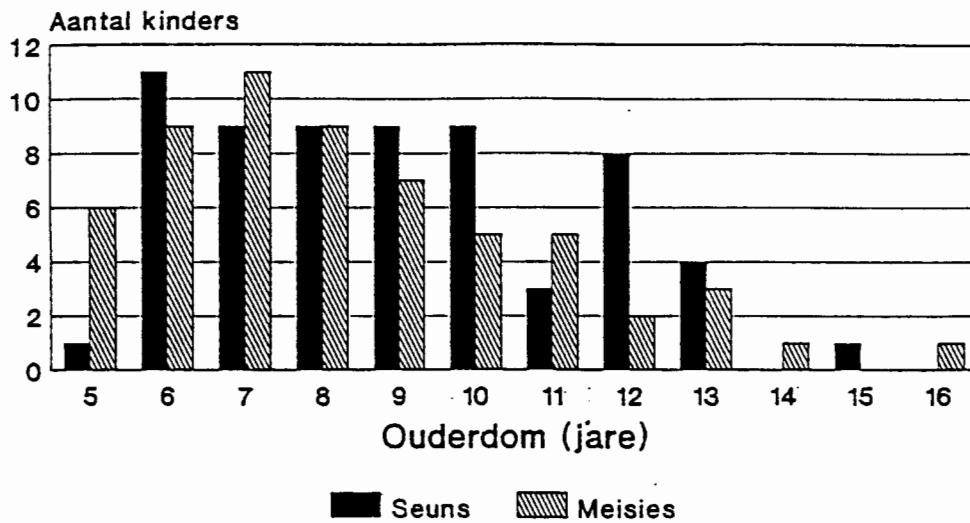
Die syfer vir infestasië met *A. lumbricoides* alleenlik is nog laer, naamlik een van elk die seuns en meisies was met hierdie rondewurm geïnfesteer (figuur 3.7).



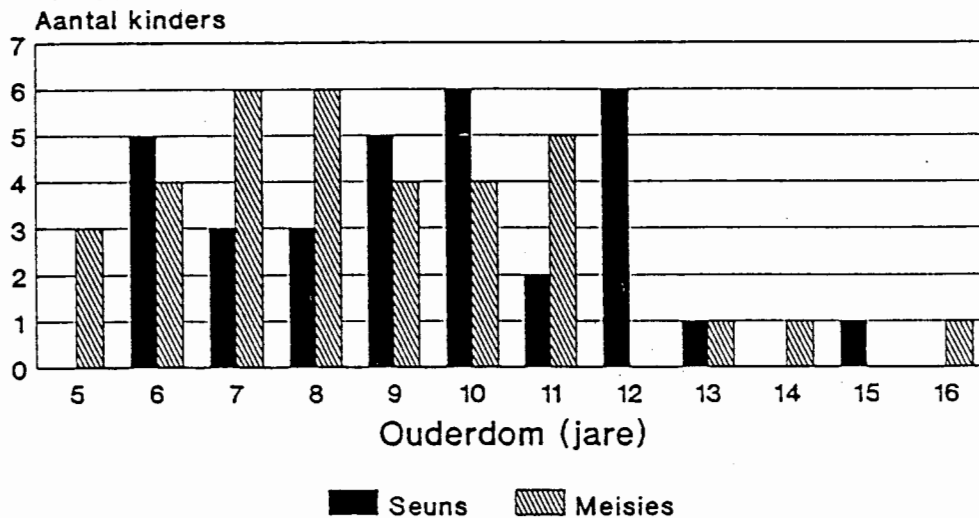
**Figuur 3.7** Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met *Ascaris lumbricoides* (skool B)

Die gesamentlike resultate vir beide skole volg min of meer dieselfde patroon: van die 237 proefpersone kon parasiet ova in 123 van die stoelgange gevind word (51,9%), in 67 gevalle spesifiek *Ascaris* ova (28,23%). 'n Duidelike patroon ten opsigte van ouderdom en graad van infestasië kan onderskei word: 47 van die 68 kinders (69,12%) tussen 5 en 7 jaar was met parasiete geïnfesteer teenoor die 52,75% (48 van 91 proefpersone) tussen 8 en 10 jaar en 35,9% (28 van 78 proefpersone) bo die ouderdom van 11 jaar.

Gesamentlike resultate toon verder dat meer meisies as seuns geïnfesteer was, beide in die geval van parasiete in die algemeen en *A. lumbricoides* alleenlik: 47,69 % (62 van 130) van seuns en 54,63% (59 van 108) meisies was met parasiete geïnfesteer (figuur 3.8), terwyl 24,62% (32 proefpersone) seuns en 32,41% (35 proefpersone) meisies met spesifiek *A.lumbricoides* geïnfesteer was (figuur 3.9).



Figuur 3.8 Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met parasiete (beide skole)



Figuur 3.9 Ouderdom teenoor aantal kinders geïnfesteer met Ascaris lumbricoides (beide skole)

Afgesien van A.lumbricoides is die ova van onder andere Trichuris trichiura (sweepwurm), Hymenolepis nana (dwerf lintwurm) en Enterobius vermicularis (draadwurm) ook in die feces gevind (figure 3.10, 3.11 en 3.12).

**Figuur 3.10** Ovum van Trichuris trichiura (x200)

**Figuur 3.11** Ovum van Hymenolepis nana (x200)

**Figuur 3.12** Ovum van Enterobius vermicularis (x200)

Aanvanklik is gevind dat daar 'n beduidende verskil is tussen die proefpersone van die 2 skole ten opsigte van gemiddelde PEF, ouderdom en lengte. Die gemiddelde PEF van kinders in skool A is aansienlik laer as dié van kinders in skool B (200,64 l/min teenoor 285,13 l/min), maar kinders in skool B is ouer (10,37 jaar teenoor 8,71 jaar) en langer (147,78cm teenoor 126,51cm) as die kinders in skool A. Na korreksie vir ouderdom, geslag en lengte is die verskil in gemiddelde PEF tussen die twee skole egter nie beduidend nie ( $p = 0,233$ ).

Uit die resultate blyk dit duidelik dat PEF deur 'n verskeidenheid van faktore beïnvloed word, naamlik ouderdom, lengte en geslag (tabel 3.2). Nadat daar vir lengte en ouderdom gekorrigeer is, kan 'n beduidende verskil steeds gesien word tussen die gemiddelde PEF waardes van die seuns teenoor die meisies. By die seuns is die gemiddelde PEF waarde 22 eenhede hoër as by die meisies (239,81 l/min teenoor 217,44 l/min). Die meisies is egter oor die algemeen jonger (9,04 jaar teenoor 9,473 jaar) en korter as die seuns (134,29cm teenoor 132,51cm).

Parasiet	n	PEF (l/min)	Ouderdom (jare)	Lengte (cm)
0	17	239.97	9.392	136.06
1	67	205.97	8.985	126.94
Skool	n	PEF	Ouderdom	Lengte
A	156	200.64	8.705	126.51
B	81	285.13	10.366	147.78
Geslag	n	PEF	Ouderdom	Lengte
M	129	239.81	9.473	134.29
V	108	217.44	9.037	132.51

**Tabel 3.2** Statistiese vergelyking tussen die groepe par=0 en par=1, skool A en skool B en die geslagte ten opsigte van die volgende veranderlikes: gemiddelde PEF, ouderdom en lengte



In die geval van die par = 1 groep is die PEF ongeveer 33,1 eenhede hoër as dié van die par = 0 groep (par = 1 is 205,97 l/min en par = 0 is 239,07 l/min). Na korreksie vir ouderdom, geslag en lengte is die verskil ongeveer 1,5 eenhede. Die standaardafwyking van hierdie verskil is omtrent 6 eenhede, met ander woorde die verskil is nie beduidend nie ( $p = 0,817$ ).

### 3.5 BESPREKING EN GEVOLGTREKKING:

In skool A was 75% van die kinders in die ondersoek deur parasiete geïnfesteer. Hierdie syfer is nie uniek nie, aangesien beraam word dat 25% van die wêreldbevolking geïnfesteer is (WHO, 1987, aangehaal in Guyatt & Bundy, 1991). Die voorkoms van parasietinfestasies word verhoog deur 'n gebrek aan voldoende sanitêre geriewe (Pawlowski, 1984), oorbevolking, lae sosio-ekonomiese toestande en onvoldoende persoonlike higiëne (Biswas, et al., 1980).

In skool B was slegs 7,4% van die kinders deur parasiete geïnfesteer. Hierdie lae syfer kan aan minstens twee faktore toegeskryf word, naamlik eerstens het 'n groot aantal leerlinge erken dat hulle op 'n gereelde grondslag anti-parasietmedikasie ontvang en tweedens is die studie uitgevoer aan die begin van die wintermaande wanneer die kinders se buitemurse aktiwiteite, byvoorbeeld speel in gekontamineerde grond, tot 'n minimum beperk word. Die PEF waardes van die kinders in skool B kan egter as goed verteenwoordigend van sogenaamde "normale" PEF waardes beskou word, nie net as gevolg van die lae voorkoms van parasietinfestasies nie, maar ook omdat die kinders op 'n gereelde basis anti-parasiet middels ontvang het. In die geval van skool A was meeste van die proefpersone geïnfesteer met parasiete (75%) en daar kan verwag word dat hierdie syfer in die praktyk selfs hoër is, met die gevolg dat die PEF waardes van die par = 0 groep in hierdie skool, anders as in skool B, nie as verteenwoordigend van sogenaamde "normale" waardes beskou kan word nie. Ten spyte hiervan toon die resultate dat hoewel daar aanvanklik 'n gemiddelde verskil van ongeveer 84 eenhede is tussen die gemiddelde PEF waarde van skool A (200.64l/min) en skool B (285.13l/min), hierdie verskil nie beduidend is na korreksie vir ouderdom en lengte nie ( $p=0,233$ ).

Uit die resultate blyk dit duidelik dat ouderdom en geslag 'n rol speel in die verspreiding van parasietinfestasies. In skool A was meer seuns (75,61%) as meisies (73%) geïnfesteer, maar die gesamentlike resultate toon die teenoorgestelde, naamlik dat 'n groter persentasie meisies (54,63%) as seuns (49,23%) geïnfesteer was. Die hoogste graad van infestasië is onder die jonger ouderdomsgroepe gevind, naamlik tussen 5 en 10 jaar. Dis onbekend of hierdie patroon te wyte is aan ouderdomsverwante blootstelling aan geïnfesteerde ova (byvoorbeeld kinders wat speel in gekontamineerde areas) en/of 'n onvermoë van die immuunsisteem om die kinders teen infestasië te beskerm (Bundy, Lillywhite, Didier, Simmons & Bianca, 1991).

Beide ouderdom en lengte het 'n invloed op die PEF waarde. Longfunksie neem naamlik progressief toe met 'n toename in ouderdom en lengte in beide seuns en meisies. By meisies stop hierdie toename wanneer hulle die ouderdom van 17 jaar bereik en by seuns teen die ouderdom van 18 jaar (Shamssin, 1991).

In skool A is kinders met verlaagde PEF waardes vir 'n tweede maal getoets en 'n interessante bevinding is die feit dat na die tweede toetsing slegs 22 van die oorspronklike 55 kinders steeds verlaagde waardes gehad het. Daar is verder gevind dat daar 'n beduidende verskil is tydens die eerste en tweede PEF lesings ( $p < 0,01$ ) (tabel 3.2). Greenough, Everett en Price (1990) bevraagteken ook die feit dat die beste van slegs drie pogings geneem word as verteenwoordigend van 'n kind se PEF waarde en bevind dat verskeie pogings 'n toename van 17,6% tot gevolg het. Hierdie resultate ondersteun ook die aanname dat die beste van minstens ses pogings as verteenwoordigend beskou kan word, veral in die geval van kinders wat nie vertrou is met die tegniek nie.

Daar kon geen beduidende verskil gevind word tussen die gemiddelde PEF waardes van die par = 0 en die par = 1 groepe nie ( $p = 0,817$ ). Daar moet egter in gedagte gehou word dat Ascaris lumbricoides slegs tydens sekere stadia van die lewensiklus in die feces gevind kan word (Tietze & Tietze, 1991); dus is dit moontlik dat meer proefpersone met die parasiet geïnfesteer was as wat ons kon identifiseer. Hierdie studie ondersteun nie die hipotese dat infestasië met die rondewurm, Ascaris lumbricoides, 'n beduidende effek het op PEF vlakke nie.

## HOOFSTUK 4: ROL VAN DIE VERHOOGDE IgE VLAKKE TYDENS PARASIETINFESTASIES:

### 4.1 INLEIDING

Soos reeds genoem in hoofstuk 2, is verskeie studies in die sewentigerjare geloods ten einde die moontlike verband tussen infestasië met Ascaris lumbricoides en allergiese asma te bepaal. In hoofstuk 2 is klem gelê op die moontlike irriterende effek wat so 'n infestasië op die longe mag hê, maar in hierdie hoofstuk gaan spesifiek aandag gegee word aan die allergiese respons wat so 'n infestasië in die gasheer mag ontlok. In die literatuur is aandag gegee aan die verband tussen infestasië met hierdie rondewurm en die allergiese reaksies wat dit tot gevolg het in die gasheer, terwyl in die ondersoek die klem op spesifiek allergiese asma val.

Beide allergiese asma en parasietinfestasië word gekenmerk deur 'n verhoging in IgE vlakke, en aangesien die presiese funksie van hierdie verhoogde vlakke nie bekend is nie, gaan die verskillende hipoteses hieroor volledig bespreek word. In sommige van hierdie hipoteses word direk aandag gegee aan die verband tussen asma en Ascaris lumbricoides.

## 4.2. LITERATUUROORSIG

Verskeie ooreenkomste kom voor tussen beskermende immuniteit teen parasietinfestasies en IgE bemiddelde allergiese toestande. Beide word gekenmerk deur verhoogde IgE konsentrasies, verhoging in die aantal eosinofiele (in die bloed en weefsels) en simptome van masselaktivering (Moqbel & Pritchard, 1990). Die rol wat hierdie verhoogde IgE vlakke tydens parasietinfestasies speel, is 'n kontroversiële onderwerp. Deur te konsentreer op die verband tussen atopie en helmintinfestasies, is verskeie hipoteses geformuleer ten einde die funksie van hierdie verhoogde IgE vlakke te verduidelik. Eerstens dat infestasië met helmintparasiete 'n predisposisie tot atopie tot gevolg het, tweedens dat parasietinfestasies die voorkoms van atopie voorkom/verander, derdens dat die atopiese toestand die gasheer teen parasietinfestasies beskerm (Moqbel & Pritchard, 1990) en vierdens dat verhoogde IgE konsentrasies die parasiet bevoordeel (Hagan, 1993)

Vervolgens gaan elkeen van die hipoteses in meer besonderhede bespreek word.

### 4.2.1. Bevoordeel parasietinfestasies die ontwikkeling van atopie en asma?

Reeds vroeg in hierdie eeu is sensitisasie teen Ascaris lumbricoides gevind onder bioloë wat hierdie parasiet hanteer het. Tipiese simptome sluit in lakrimasie en edeem van die oë, nies, hoes, swelling, van die nasale mukosa, verhoogde nasale en bronchiale sekresies, pyn wanneer die persoon sluk, urtikaria, asma, hoofpyn, koors, pruritis, lusteloosheid en swakheid wat soms tot prostrasie lei (Ramsom, 1924, aangehaal in Jarrett & Miller, 1982).

Tullis (1970) het gevind dat 99% van 'n groep Kanadese asmalers wat in 'n nie edemiese area gewoon het, deur parasiete geïnfekteer was. In hierdie geval is tot die gevolgtrekking gekom dat die asma deur die parasietinfestasies veroorsaak is. Hierdie resultate kon nie herhaal word in latere studies nie (Von Dellen & Thompson, 1971) en daar word aangevoer dat parasiet ova foutief geïdentifiseer is in die feces (Grove, 1982).

Ook Joubert, De Klerk en Malan (1970) het na aanleiding van studies uitgevoer in die Wes-Kaap, gevind dat daar 'n positiewe verband tussen asma en *Ascaris* infestasië is. Verder het Joubert, Van Schalkwyk en Turner (1980) 'n verband gevind tussen die *Ascaris* geïnduseerde immuunrespons en die IgE bemiddelde allergiese reaksie teen ingesamelde allergene. Hierdie tendens is in beide die atopiese en die nie-atopiese groep gevind. Grove (1982) interpreteer egter hierdie resultate op 'n ander wyse: hy redeneer naamlik dat asma pasiënte 'n verhoogde reageniese respons teen parasiet antigene toon as nie-asmatiese persone.

Chocko (1970) rapporteer ook 'n sterk verband tussen parasietinfestasies en asma en vind verder dat anti-helminth behandeling die asma simptome verlig. Lynch (1987) vind egter dat in die geval van ernstige helminthinfestasies, die ontwikkeling van atopiese toestande onderdruk word (aangehaal in Moqbel & Pritchard, 1990).

Daar bestaan min twyfel oor die feit dat werkers wat blootgestel word aan helminte (bv. in laboratoriums, abattoirs, ens.) wel allergiese reaksies (ook asma) teen parasiete ontwikkel (Grove, 1982). Die allergiese reaksie kan toegeskryf word aan die vermoë van die meeste helminte om 'n spesifieke IgE respons te ontlok (Jarrett & Miller, 1982), om 'n anti-allergeen IgG respons te potensieër (Shakib, Pritchard, Walsh, Smith, Powell-Richards, Kumar & Edmonds, 1993) asook om mastositose in die gasheer te veroorsaak (Askenase, 1980, aangehaal in Moqbel & Pritchard, 1990). Veral met *Ascaris lumbricoides* infestasies word gevind dat migrering van die larwes na die longe (migrerende fase) die ontwikkeling van asma simptome tot gevolg het (Grove, 1982). Volgens 'n studie wat op 'n groep asmatiese kinders in Nigerië gedoen is, is gevind dat die reaksie teen die *Ascaris* allergeen nie verband hou met die intensiteit van die asma, die bloed eosinofielvlak of die hoeveelheid *Ascaris* eiers in die stoelgang nie (Holland & Asaolu, 1990).

As gevolg van hierdie teenstrydige resultate, is dit duidelik dat verdere studies nodig is om die verband tussen parasietinfestasië en asma te bepaal.



#### 4.2.2. Kan parasiete die ontwikkeling van allergiese toestande en asma voorkom?

Sedert 1964, toe Ogilvie die teenwoordigheid van reagieniese antiliggamete (IgE) tydens helmintinfestasië aangetoon het (aangehaal in Hagan, 1993) is heelwat navorsing gedoen oor die beskermende rol van 'n verhoogde IgE telling tydens parasietinfestasië. Die verhoogde produksie van IgE tydens helmintinfestasië en atopie het gelei tot die hipotese dat hierdie infestasië die gasheer beskerm teen die ontwikkeling van atopie (Grove, 1982).

Hierdie hipotese word ondersteun deur die feit dat persone met onder andere Ascaris infestasië 'n lae Prausnitz-Kustner (P-K) reaksie het (Bazarala, Orgel & Hamburger, 1973, aangehaal in Moqbel & Pritchard, 1990). Volgens 'n studie gedoen in die Nigeriese Savanna Streek is gevind dat die asma pasiënte laer IgE vlakke het as die kontrole groep. Daar word in hierdie geval gespekuleer dat die kontrole groep beskerm word teen die ontwikkeling van atopie en asma deur hoë vlakke van nie-spesifieke IgE (Warrell, Fawcett, Harrison, Agamah, Ibu, Pope & Maberly, 1975).

Vroeg reeds is vasgestel dat tydens parasietinfestasië slegs 'n klein persentasie van die totale serum IgE spesifiek teen die parasietantigene is; die res is nie-spesifiek (Turner, Feddemo & Quinn, 1975). Daar word dus aangevoer dat hierdie oormaat IgE, wat nie spesifiek teen die parasietantigene gerig is nie, die IgE reseptore op masselle en basofiele as't ware "blokkeer", met ander woorde kruisbinding tussen IgE molekules van dieselfde spesifisiteit vind nie plaas nie en die bemiddelaars van die allergiese reaksie word nie vrygestel nie (Stanworth, 1971, aangehaal in Moqbel & Pritchard, 1990).

Hierdie teorie word gekritiseer vanweë die feit dat dit 'n oorvereenvoudiging is (Masters & Barrett-Connor, 1985). Studies toon dat die relatiewe verhouding van nie-spesifieke tot totale IgE te klein is om al die IgE reseptore op masselle te blokkeer (Jarrett, Mackenzie & Bennich, 1980). Studies toon verder dat die aantal IgE reseptore op masselle bepaal word deur die totale IgE konsentrasie, met ander woorde in die geval van verhoogde serum IgE vlakke, is daar 'n groter hoeveelheid reseptore beskikbaar om die verhoogde IgE konsentrasie te akkommodeer (Weltman & Senft, 1981, aangehaal in Masters & Barrett-Connor, 1985).

Nog voorbeelde van studies wat die beskermende rol van die parasiet ondersteun, is dié van Merrett, Merrett en Cookson (1976) en Turton (1976). In laasgenoemde studie voer Turton aan dat sy hooikoors aanvalle genees is na self infestasië met Necator americanus. Verskeie ander studies ondersteun egter nie hierdie hipotese nie: Turner, Quinn en Andersson (1978) se studie toon byvoorbeeld dat die lae voorkoms van atopie in die tropiese streke (waar parasietinfestasië algemeen voorkom) nie die gevolg is van die blokkerings effek van verhoogde IgE vlakke nie. So ook toon Carswell, Meakins en Harland (1976) dat parasiete nie die gasheer teen asma beskerm nie.

Ten spyte van die feit dat verskeie studies gedoen is oor hierdie onderwerp, bestaan daar tot op hede geen konsensus oor die beskermende rol van IgE teen parasietinfestasië nie. Dit is wel duidelik dat IgE 'n belangrike komponent in die immuunrespons teen helmintinfestasië is, maar daar moet in gedagte gehou word dat dit nie net IgE is wat 'n belangrike rol speel nie, maar dat ander komponente van die tipiese allergiese reaksie ook 'n belangrike funksie vervul (Hagan, 1993).

#### 4.2.3. Vervul die asmatiese en atopiese toestande 'n beskermende funksie teen parasietinfestasië?

Bogenoemde hipotese blyk in direkte teenstelling te wees met die vorige, waarin gepostuleer word dat die parasietinfestasië die gasheer beskerm teen die ontwikkeling van atopie en asma. Grove en Forbes (1975) het, na aanleiding van 'n studie gedoen in Papua New Guinea, gevind dat parasietinfestasië in hierdie streek meer algemeen voorkom onder nie-asmatiese as onder asmatiese persone. Meer onlangs het Venge en Shaw (1989) dieselfde verskynsel gevind in 'n studie gedoen in Zambië (aangehaal in Moqbel & Pritchard, 1990). Wanneer in aanmerking geneem word dat verhoogde IgE vlakke en eosinofilia kenmerkend is van 'n atopiese toestand, kan die gevolgtrekking gemaak word dat hierdie geneties verwante vermoë om abnormaal hoë IgE vlakke te produseer, die atopiese persoon se weerstand teen parasiete verhoog (Grove, 1980).

Ten spyte van die resultate behaal in bogenoemde twee studies, is meer gekontroleerde ondersoeke nodig om die verband tussen parasiete en asma te bepaal. Faktore soos voedingstatus, psigososiale veranderlikes, genetiese predisposisie en tyd en graad van allergeen blootstelling moet in berekening gebring word (Masters & Barrett-Connor, 1985).



#### 4.2.4. Verleen verhoogde IgE vlakke beskerming aan die parasiet?

'n Verdere uitvloeisel van die hoë nie-spesifieke IgE vlakke tydens parasietinfestasies, is die hipotese van Capron en Dessaint (1975) dat die parasiet bevoordeel word hierdeur (aangehaal in Hagan, 1993).

Pritchard (1993) stel drie meganismes voor waarvolgens die verhoogde IgE vlakke tot voordeel van die parasiet strek:

- (1) Nie-spesifieke IgE blokkeer die hoë affiniteitsreseptore op masselle; sodoende voorkom dit vrystelling van substansie uit die masselle wat die parasiet nadelig mag beïnvloed.
- (2) Eosinofiele en makrofage besit die lae affiniteitsreseptor vir IgE, ook bekend as CD23 (Bonney, et al., 1993). Spesifieke anti-parasiet IgE bind aan hierdie effektorselle en lei uiteindelik tot die vernietiging van die wurms (Capron, Dessaint & Capron, 1986, aangehaal in Pritchard, 1993). Nie-spesifieke IgE blokkeer egter ook die reseptore van hierdie selle en beskerm sodoende die parasiet (Pritchard, 1993).
- (3) IgE besit ook die vermoë om te bind aan CD23 op B-selle: binding van die antigeen aan hierdie IgE molekules lei tot die vermeerdering van antigeen spesifieke T-sel klone, sonder dat die B-limfositete antigeen spesifiek is, met ander woorde, parasiet spesifieke IgE het nou in 'n groter mate die vermeerdering van T-sel spesifieke klone tot gevolg as wat andersins die geval sou wees indien slegs parasiet spesifieke B-selle betrokke was. Weereens sal 'n oormaat nie-spesifieke IgE hierdie proses inhibeer, en die daaropvolgende afname in IgE sintese sal die parasiet teen ADCC ("antibody-dependent cellular cytotoxicity") reaksies - wat deur IgE bemiddel word - beskerm (Pritchard, 1993).

Afgesien daarvan dat die nie-spesifieke IgE meeding met die parasiet spesifieke IgE vir binding op effektorselle, het eersgenoemde die verdere voordeel dat dit die gasheer beskerm teen anafilakse. Sodoende word die gasheer beskerm teen die moontlike dodelike gevolge van 'n hipersensitiwiteitsreaksie teen parasiet antigene (Hagan, 1993).

Die meganisme waarvolgens parasiete die sintese van IgE beïnvloed, is onbekend. Tot op hede is die volgende gegewens egter bekend: IgE sintese word gereguleer deur die wisselwerking tussen IL-4 en IFN- $\delta$  (Pritchard, 1993). Romagnani (1991) postuleer dat parasiet ekskretoriese-sekretoriese (ES) produkte, bestaande uit oplosbare en "extraneous" metaboliete, ensieme en "cuticular" komponente, IL-4 (en IL-5) produserende Th2CD4+ T-sel klone stimuleer, met 'n gevolglike vermeerdering in IgE produserende B-sel populasies (aangehaal in Pritchard, 1993).

#### 4.3. PROSEDURE VAN ONDERSOEK

##### 4.3.1 Proefpersone

Bloedmonsters is verkry vanaf twee hospitale in die Kaapse Skiereiland van kinders tussen die ouderdom 1 en 12 jaar oud. Asma is by al hierdie kinders gediagnoseer.

##### 4.3.2 Kolletering van bloedmonsters

Bloed is deur venepunktuur verkry en gelaat om te stol. Die serum word na sentrifugasie afgetrek en kan vir 7 dae by 2-8°C gestoor word. In hierdie geval is die studies eers na  $\pm 2$  weke gedoen en dus is die serum by -20°C gestoor. 'n Minimum van 1 ml serum is voldoende om te toets vir 16 allergene. Die IgE telling van elke proefpersoon is saam met die monsters aan ons oorhandig. Hierdie bepaling is gedoen voordat 'radioallergosorbent test' (RAST) bepaling op die monsters gedoen is.

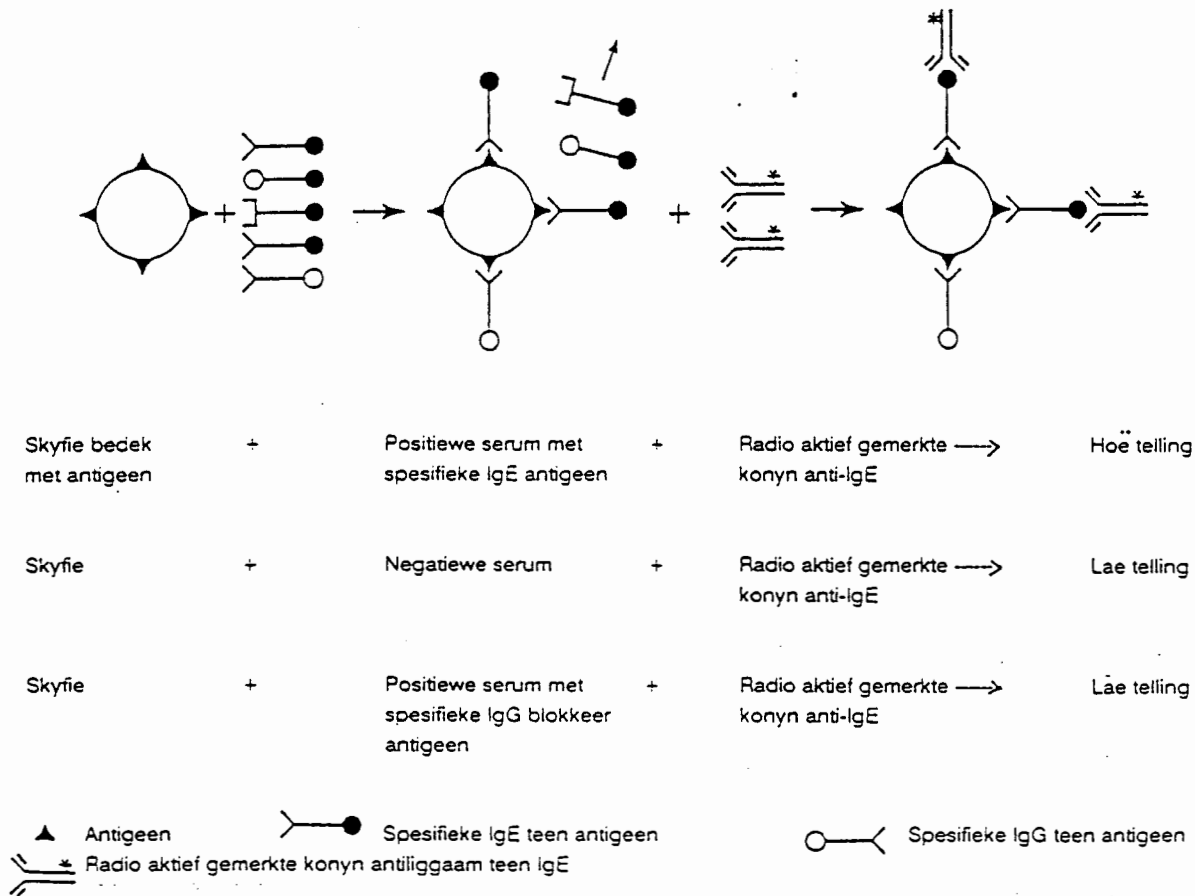
##### 4.3.3. Bepaling van teenwoordigheid van *Ascaris* antigene

Die Phadebas RAST metode is gebruik ten einde te toets vir *Ascaris lumbricoides* spesifieke IgE antiliggamete.

###### 4.3.3.1 Beginsel

Phadebas RAST is 'n in vitro toetssisteem gebaseer op die "Radioallergosorbent test" beginsel (Wide, Bennich & Johnsson, 1967) vir die bepaling van sirkulerende spesifieke IgE antiliggamete.

Die allergeen van belang, wat kovalent gebind is aan 'n papier skyfie, reageer met die spesifieke IgE in die pasiënt se monster. Nadat die nie-spesifieke IgE afgewas is, word radioaktief gemerkte antiligggame teen IgE bygevoeg; sodoende vorm 'n kompleks (figuur 4.1).



**Figuur 4.1** Beginsels van die "radio allergo sorbent test" (RAST) (aangepas vanuit Chapel & Haeney, 1993. *Technics in Clinical Immunology*, in: *Essentials of Clinical Immunology*, Blackwell Scientific Publications, London)

Die radioaktiwiteit van hierdie kompleks word in 'n gammateller gemeet. Hoe hoër die gebonde radioaktiwiteit, hoe hoër is die aantal spesifieke IgE antiligggame in die monster. Ten einde die toetsresultate te klassifiseer, word die pasiënt se tellings direk vergelyk met die tellings van verwysingsserums wat saam bepaal word.

Die resultate van die RAST prosedure vergelyk gunstig met dié van die velpriktoets. Laasgenoemde word gebruik in die bepaling van tipe I allergiese toestande (Jackson & Cerio, 1988).

#### 4.3.3.2 Fisiologiese agtergrond

Die sogenaamde tipe I allergiese reaksie word gekenmerk deur die onmiddellike teenwoordigheid van sekere simptome na blootstelling aan spesifieke allergeene. Voorbeelde van toestande wat geklassifiseer word onder hierdie tipe allergiese reaksie sluit in ekstrinsieke asma, hooikoors en atopiese ekseem. Die spesifieke antiliggaam betrokke in hierdie onmiddellike tipe allergie, behoort aan die IgE klas van immunoglobuliene.

#### 4.3.3.3 Reagense

Die Phadebas RAST sisteem bevat 3 aparte reagense:

- (a) Isotoop reagense
  - (i) Anti-IgE<sup>125</sup>I, 185 kBq, kleurkode is blou
  - (ii) Wasoplossing: 2 botteltjies buffer  
2 pakkies NaCl

Albei pakkies NaCl word in 2l gedistilleerde H<sub>2</sub>O opgelos waarna die 2 botteltjies vloeistof bygevoeg word. Die totale volume is geskik vir 100 toetse.

Die antigeen IgE word deur die immunosorbent tegniek gesuiwer ten einde dit hoogs spesifiek te maak. Sodoende verminder die gevaar van kruisreaksie met ander immunoglobuliene. Om die invloed van heterofiele teenliggame in die toetssisteem te verhoed, word die anti-IgE<sup>125</sup>I geproduseer van 'n antiserum wat in konyne opgewek word.

- (b) Verwysingsreagense
  - (i) Verwysingsskyfies
  - (ii) Verwysingsserums A, B, C en D

Serum A is voorberei vanaf 'n gestandaardiseerde menslike serum poel met 'n inhoud van IgE wat spesifiek is vir die verwysingsallergeen ("birch").

Serum B, C en D is gestandaardiseerde verdunnings (1:15; 1:25 en 1:50 onderskeidelik) van serum A met gepoelde serum wat geen spesifieke reagene vir die verwysingsallergeen bevat nie.

Die Phadebas RAST verwysingssisteem is ontwikkel om 'n eenvoudige, stabiele standaard te verseker vir die klassifikasie van toetsresultate. Dit beteken dat resultate verkry van verskillende sentrums en op verskillende tye met mekaar vergelyk kan word.

(c) Allergeenskyfies - in kassette met 10, 12 of 30 skyfies of in botteltjies met 10 of 12 skyfies.

Die skyfies in die kassette is reg vir gebruik. Die kassette word dig toe gehou om verdamping te voorkom.

Die skyfies in botteltjies word opgemaak met 7 ml gedistilleerde H<sub>2</sub>O, goed gemeng en die vloeistof word verwyder. Die proses word herhaal. Daarna word 3-5 ml buffer oplossing by die skyfies gevoeg.

Wanneer die skyfies na die toetsbuis oorgedra word, word dit met 'n skoon tangetjie gehanteer. Om te verhoed dat die skyfies teen die wande van die toetsbuis vassit, word die oortollige vog eers verwyder deur die skyfies liggies teen sneespapier droog te druk.

Die allergeen is verdeel in groepe, byvoorbeeld gras, boom, onkruid, stuifmeel, miet, stof, voedsel, swamme, epiteel, insekte, geneesmiddels, parasiete en werksverwante allergeene. In die geval van hierdie studie is spesifiek vir Ascaris lumbricoides getoets. Die Ascaris allergeen wat gebruik word in die RAST tegniek, is vir die eerste keer in 1981 deur Sephard, Macfarlane en Joubert voorberei. Voorheen is die Ascaris suum allergeen, wat in varke voorkom, gebruik vir die in vitro opsporing van antiliggamete teen Ascaris lumbricoides.

#### 4.3.3.4 Kwaliteitskontrole

Die verwysingsserums dien ook as gehalte beheer van die komponente. Die verskillende verwysingsserums moet ongeveer die volgende waardes hê in ooreenstemming met die totale aktiwiteit:

Verwysing A: 20-40%



Verwysing B: 8-20%

Verwysing C: 2,5-6%

Verwysing D: 1,5-4%

Allergeenspesifieke IgE kontroles word ook opgesit, naamlik e1, e5 en f1. Al drie is positiewe kontroles wat binne die reikwydtes val.

#### 4.3.3.5. Proefprosedure

- (a) Polistireen buise word as volg gemerk: Totaal (T), verwysings (A, B, C en D) en kontrole (e1, e5 en f1) in duplikaat en die pasiënt in enkelvoud.
- (b) Een verwysingsskyfie word in elk van die buise wat A-D gemerk is, geplaas, asook een allergeenskyfie in elk van die betrokke pasiënt en kontrole buise. In geval van die pasiënte word die Ascaris lumbricoides (p1) allergeenskyfie in die buise geplaas, terwyl e1, e5 en f1 die allergeenskyfies van onderskeidelik kat en hond "dander" en eierwit voorstel.
- (c) 50  $\mu$ l van die verwysingsserums A-D word in die betrokke buise gepipetteer.
- (d) 50  $\mu$ l van die pasiënt en kontrole serums word op die onderskeie allergeenskyfies gepipetteer.
- (e) Die buise word met "parafilm" bedek en geïnkubeer by kamertemperatuur vir 3 ure.
- (f) Die totale (T) buise word eenkant gehou en die skyfies in die res van die buise word gewas met 2,5 ml wasoplossing. Die wasproses word met behulp van 'n multitip aspirator uitgevoer. Die skyfies word 3 maal gewas met 'n wagperiode van 10 minute tussen elk. Tydens die wasproses moet die skyfies deeglik drooggesuig word en daar moet versigtig te werk gegaan word om nie die skyfies oor te dra van die een buis na die volgende nie.
- (g) 50  $\mu$ l van die anti-IgE<sup>125</sup>I oplossing word op elke skyfie, ook in die totale buise, gepipetteer.
- (h) Die buise word weer met "parafilm" bedek en oornag geïnkubeer (16 - 20 uur) by kamertemperatuur.
- (i) Die wasproses word herhaal soos in (f).
- (j) Die gebonde radioaktiwiteit word in al die buise bepaal deur gebruik te maak van 'n gammateller.

#### 4.4. Berekeninge

Die RIA Calc program en die C-RAST protokol word gebruik om die buise te tel. Die C-RAST protokol gebruik die "spline smoothed" pas algoritme met die X-as (konsentrasie) in log en die Y-as (respons) in B/T. Die buise word getel in die volgorde waarin dit in die telrakke voorkom.

Die respons van elke onbekende monster word geklassifiseer deur die tellings te vergelyk met die van die verwysingsstandaarde. Die evaluasie van die klasse is as volg:

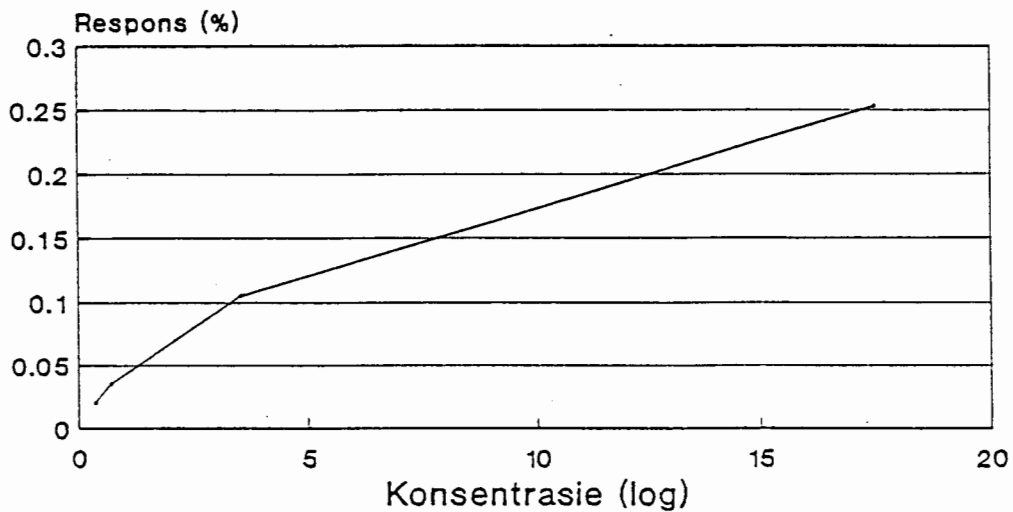
- (a) 'n Monster met tellings hoër as verwysing A, word geklassifiseer as 4, en verteenwoordig 'n baie hoë vlak van allergeen spesifieke IgE antiligggame.
- (b) 'n Monster met tellings tussen verwysing A en B word geklassifiseer as 3 en verteenwoordig 'n hoë vlak van allergeen spesifieke IgE antiligggame.
- (c) 'n Monster met tellings tussen verwysing B en C word geklassifiseer as 2 en verteenwoordig 'n middelmatige vlak van allergeen spesifieke IgE antiligggame.
- (d) 'n Monster met tellings tussen verwysing C en D word geklassifiseer as 1 en verteenwoordig 'n lae vlak van allergeen spesifieke IgE antiligggame.
- (e) 'n Monster met tellings laer as verwysing D word geklassifiseer as 0 en verteenwoordig die afwesigheid of nie-waarneembare vlak van allergeen spesifiek IgE antiligggame.



#### 4.5. RESULTATE

34 asmalyers tussen die ouderdomme 1 en 12 jaar is as proefpersone gebruik. Die IgE waardes, ouderdom en diagnose was bekend, maar geen inligting in verband met ras en geslag was bekend nie. Daar is besluit om nie gebruik gemaak van 'n kontrole groep nie, aangesien hierdie studie slegs die teenwoordigheid ondersoek van Ascaris antigene in die serum van 'n ewekansig geselekteerde groep asma pasiënte afkomstig uit 'n gebied waar parasietinfestasies algemeen voorkom.

In figuur 4.2 word die standaardkurwe vir RAST aangedui.



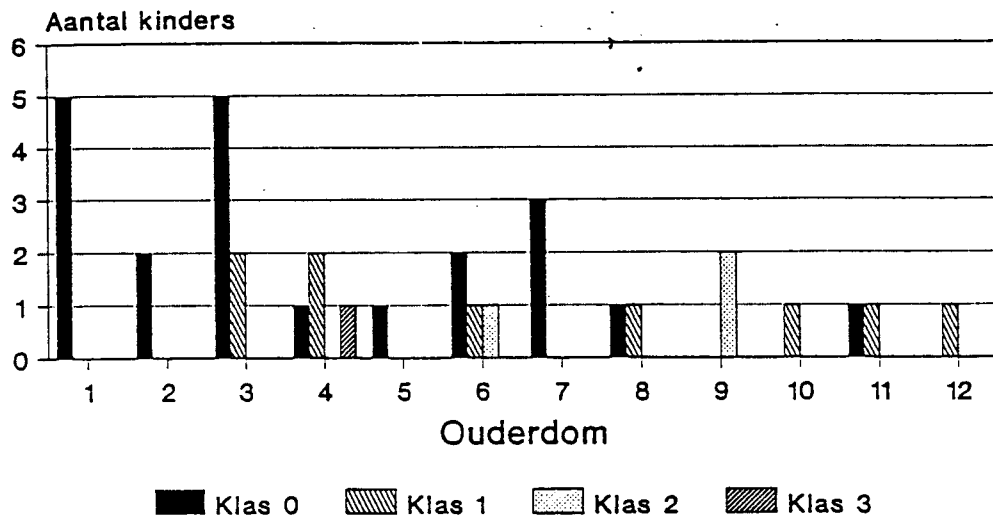
**Figuur 4.2**      Standaardkurwe vir IgE RAST

In tabel 4.1 word die IgE konsentrasies, ouderdomme en RAST klasse aangedui.

Toetsnommer	IgE konsentrasie (kU/l)	Ouderdom (jaar)	Klas allergeen teenwoordig
1	2	1	0
2	61	7	0
3	1000	6	1
4	750	11	0
5	1000	3	1
6	193	1	0
7	300	8	0
8	1000	7	0
9	518	6	0
10	634	3	0
11	871	7	0
12	1000	4	3
13	60	2	0
14	231	4	0
15	12	1	0
16	1000	10	1
17	1000	8	1
18	22	1	0
19	286	12	1
20	56	3	1
21	1000	9	2
22	1000	4	1
23	496	6	2
24	86	2	0
25	42	3	0
26	29	3	0
27	1000	11	1
28	1000	4	1
29	51	5	0
30	6	1	0
31	171	6	0
32	1000	9	2
33	305	3	0
34	116	3	0

**Tabel 4.1** Die IgE konsentrasie, ouderdom en klas allergeen teenwoordig

In figuur 4.3 word 'n grafiese voorstelling gegee van die aantal kinders teenoor die mate van teenwoordigheid van spesifieke Ascaris allergene in die serum.



**Figuur 4.3** Ouderdom teenoor teenwoordigheid van Ascaris lumbricoides allergene

### 3.6. BESPREKING

In 1970 het Tullis gevind dat 184 uit 'n totaal van 201 asma pasiënte met die rondewurm, Ascaris lumbricoides, geïnfesteer was en het hy tot die gevolgtrekking gekom dat die asma veroorsaak word deur die teenwoordigheid van die parasiet. In teenstelling met die werk van Tullis toon hierdie studie egter dat slegs 13 van die 34 asma pasiënte met Ascaris lumbricoides geïnfesteer was (13 proefpersone het tellings in klas 1 en hoër gehad). Daar moet egter in gedagte gehou word dat in die geval van die studie gedoen deur Tullis die stoelgange ondersoek is vir die teenwoordigheid van parasiet ova, terwyl daar in hierdie geval van die RAST toets gebruik is om spesifiek te toets vir die teenwoordigheid van Ascaris antigene. Een van die besware wat dan ook later ingebring is teen die studie van Tullis is die feit dat parasiet ova foutief geïdentifiseer is deur onervare tegnisi (Grove, 1982).

In 21 gevalle (61,77%) was die resultate binne die nul klas (geen *Ascaris* antigene in serum), 9 gevalle (26,4%) was in klas 1 (*Ascaris* antigene wel teenwoordig in die serum, maar in geringe konsentrasies) en 3 gevalle (8,82%) in klas 2 (*Ascaris* antigene is in middelmatige konsentrasies teenwoordig). Die resultate van slegs 1 proefpersoon (2,94%) is in klas 3 geklassifiseer, met ander woorde 'n hoë konsentrasie *Ascaris* allergeene was teenwoordig in die serum.

Volgens tabelle 2.2 en 2.3 was die IgE konsentrasies met die uitsondering van slegs twee gevalle almal verhoog. 'n Moontlike verklaring vir hierdie twee waardes is dat die asma dalk nie van 'n allergiese oorsprong was nie.

Die feit dat verhoogde IgE vlakke 'n kenmerk is van beide parasietinfestasies en allergiese asma, het reeds vroeg al gelei tot studies om die verband tussen hierdie twee veranderlikes te ondersoek. Soos verduidelik in die literatuuroorsig is die resultate wat verkry was, dikwels teenstrydig en is verskeie hipoteses geformuleer ten einde die verband tussen allergiese asma en spesifiek *Ascaris lumbricoides* te probeer verklaar. Die feit dat die resultate van hierdie studie in kontras is met dié van ander studies, byvoorbeeld Tullis, is dus te verwagte.

Die resultate kan verklaar word aan die hand van die feit dat hoewel parasiet antigene verhoogde IgE vlakke tot gevolg het (Grove, 1982) en dus allergiese response mag uitlok in die gasheer, dit nie noodwendig die ontwikkeling van asma veroorsaak nie. Farzan (1970) stel voor dat die ontwikkeling van asma van die betrokke individu afhang: indien die persoon sensitief is vir die proteïene en toksiese stowwe van die parasiet, kan dit lei tot die voorkoms van asma. Hy vind byvoorbeeld dat sommige pasiënte wat swaar geïnfesteer is met *Ascaris* slegs enkele simptome soos lusteloosheid toon, terwyl in ander gevalle die verwydering van 'n enkele wurm verligting van die asma simptome bring (aangehaal in Chacko, 1970).

Daar bestaan min twyfel dat in uitsonderlike gevalle soos byvoorbeeld persone wat in laboratoria met parasiete werk, allergiese reaksies teen die parasiet produkte ontwikkel (Grove, 1982). Alvorens daar egter tot 'n bevredigende gevolgtrekking gekom kan word is meer gekontroleerde studies in hierdie verband nodig. Die doel van hierdie studie was nie om 'n finale antwoord op hierdie kontroversiële probleem te probeer verskaf nie, maar om die insidensie van parasietinfestasië onder asma pasiënte te ondersoek in 'n area waar hierdie infestasies algemeen voorkom. Uit hierdie studie wil dit voorkom asof daar nie 'n beduidende verband tussen asma en

Ascaris lumbricoides voorkom nie. Daar moet egter in gedagte gehou word dat die steekproef klein was en veranderlikes soos omgewing, lewenstyl, geslag en ras nie in aanmerking geneem kon word nie. My persoonlike opinie is dat al hierdie veranderlikes 'n belangrike rol speel in die voorkoms van asma en infestasië deur parasiete.

#### 4.7. GEVOLGTREKKING

Hierdie studie ondersteun nie die hipotese dat asma veroorsaak kan word deur infestasië met die rondewurm, Ascarus lumbricoides, nie. Hoewel dit 'n onomstootlike feit is dat herhaaldelike blootstelling aan Ascaris lumbricoides, byvoorbeeld in die geval van laboratorium werkers wat daaglik met die parasiet antigene in aanraking kom, sensitisasie teen die antigene ontstaan, is dit nie moontlik om op grond hiervan tot die gevolgtrekking te kom dat infestasië met hierdie parasiet in alle gevalle allergiese reaksies in die gasheer ontlok nie. So 'n gevolgtrekking is 'n oorvereenvoudiging van die komplekse interaksie tussen omgewing, algemene gesondheidstoestand van die gasheer en infestasië met parasiete.

## HOOFSTUK 5: DIE ROL VAN EOSINOFIELE IN PARASIET INFESTASIES EN ASMA

### 5.1. INLEIDING

Herrick (1913) was moontlik die eerste persoon om 'n verband te vind tussen asma en helmintiasis. Hoewel hierdie studie meer as tagtig jaar gelede plaasgevind het, is daar steeds nie oplossings op die vrae wat Herrick geopper het nie (aangehaal in Grove, 1982). Eosinofiele voorsien die langste historiese verbintenis tussen atopie en parasiet infestasies. In 1891 het Muller en Rieder vir die eerste keer eosinofilia in wurm infestasies gerapporteer (aangehaal in Grove, 1982). Sedertdien is gevind dat eosinofilia in 'n verskeidenheid van parasiet infestasies voorkom, byvoorbeeld ascariasis, taeniasis, trichinosis, filariasis en schistosomiasis. Terselfdertyd is gevind dat verhoogde eosinofiel vlakke voorkom in die sputum van asma pasiënte (Muller, 1889, aangehaal in Grove, 1982) en in 1890 vind Fink dat hierdie verhoogde vlakke ook in die bloed van asma pasiënte teenwoordig is (Grove, 1982).

Studies in die VSA toon dat die voorkoms van asma verwante hospitalisasie en sterftes aan die toeneem is (Yunginger, Reed, O'Connell, Melton, O'Fallon & Silverstein, 1992). Dis egter onbekend of hierdie verskynsel te wyte is aan 'n verhoging in die voorkoms van asma of aan 'n verhoogde intensiteit van die toestand (Yunginger, et al., 1992). In Suid-Afrika was asma in 1988 die oorsaak van 2257 sterftes waarvan 1282 voorgekom het in persone onder die ouerdom van 65 jaar en 211 in jongmense onder 35 jaar oud (Ehrlich, 1992).

In Suid-Afrika is oor die algemeen min bekend omtrent asma sterftes. 'n Studie uitgevoer deur Benatar en Ainslie (1983) rapporteer hoë sterfte syfers onder Swart en Kleurling Kapenaars in vergelyking met syfers in die Verenigde Koninkryk en Wallis (aangehaal in Ehrlich, 1992).

In hierdie hoofstuk is aandag gegee aan die belangrike rol van die eosinofiel in asma. As gevolg van die feit dat dit prakties nie moontlik was om bloedmonsters te



ontvang van pasiënte wat beide asma het en met parasiete geïnfesteer was nie, is besluit om die eosinofiëlvakke van 'n groep ewekansig geselekteerde asma pasiënte te bepaal - veral vanweë die feit dat min bekend is oor die verskil in voorkoms van asma onder die verskillende bevolkingsgroepe.

## 5.2. LITERATUUROORSIG

### 5.2.1. Historiese agtergrond

In 1846 was Wharton-Jones die eerste persoon om eosinofiele in perifere bloed op te merk (Jones, 1846, aangehaal in Gleich & Adolphson, 1986). In 1879 was dit egter Paul Ehrlich wat aan die eosinofiel sy huidige naam gegee het (Slifman, Adolphson & Gleich, 1988). Ehrlich het gevind dat 'n sekere leukosiet in perifere bloed besonder sterk bind aan asidiese kleurstowwe (Hirsch & Hirsch, 1980, aangehaal in Gleich & Adolphson, 1986). Hy het hierdie sel "eosinofiel" genoem as gevolg van sy granules se intense affiniteit vir eosien (Gleich & Adolphson, 1986). Ehrlich het dus nie net aan die eosinofiel sy naam verskaf nie, maar ook kleuringsmetodes ontwikkel vir die identifikasie daarvan.

### 5.2.2. Struktuur van die eosinofiel

#### 5.2.2.1. Morfologie

Eosinofiele is effens groter as neutrofiele (12 tot 17  $\mu\text{m}$ ) (Slifman, et al., 1988) en is bilobulêr (Weller, 1991). Die mees uitstaande kenmerk van die eosinofiel is die teenwoordigheid van groot intrasitoplasmiese granules (Kay, 1985). Hierdie spesifieke granules is verantwoordelik vir die "tinctorial" eienskappe van die eosinofiel onder 'n ligmikroskoop (Weller, 1991). Ultrastrukturele studies toon dat hierdie granules 'n kristallene kern (of internum) het en omring word deur 'n minder elektrondigte matriks. Laasgenoemde word op sy beurt weer omring deur 'n dubbellaag membraan (Kay, 1985). Eosinofiele bevat ook twee ander tipes granules naamlik primêre granules, wat nie die kristallene kern bevat nie en vroeg reeds in die maturasie van die eosinofiel ontwikkel, en kleiner granules (Weller, 1991), wat intens kleur met suurfosfate en arielsulfatase (Kay, 1985).



Die eosinofiel nukleus het 2 lobbe (Weller, 1991) en bestaan uit bondels digte chromatin teen die kernmembraan met filamentagtige verbindings tussen die 2 lobbe. Nukleoli kom nie voor in die volwasse eosinofiel nie, dus wil dit voorkom asof die belangrikste biosintetiese prosesse gestaak is. Eosinofiele het verder ook mitochondria, Golgi apparaat, ribosome en 'n endoplasmiese retikulum (Kay, 1985). Lipiedliggaampies kom ook in die sitoplasma voor en die syfer verhoog in geval van inflammatoriese response waarin die eosinofiel betrokke is (Weller & Dvorak, 1985, aangehaal in Weller, 1991). Hierdie lipiedliggaampies is nie-membraan gebonde, lipiedryke insluitsels wat in 'n verskeidenheid van selle voorkom (Galli, Dvorak, Peters, et al., 1985, aangehaal in Weller, 1991), maar die presiese funksie daarvan is nog nie vasgestel nie (Weller, 1991),

#### 5.2.2.2. Sellulêre inhoud

Die basiese proteïene wat in die sitoplasmiese granules voorkom, word opsommend in tabel 5.1 aangedui. Hierdie proteïene is kortliks MBP ("major basic protein"), ECP ("eosinophil cationic protein"), EDN ("eosinophil derived protein"), EPO ("eosinophil peroxidase") en EPX ("eosinophil protein X").

Naam	Molekulêre massa $\times 10^{-3}$	pI	Funksies	Oorsprong
MBP	10	>11	Toksies teen parasiete, muis tumor selle, sommige soogdier selle, veroorsaak histamien vrystelling vanuit basofiele en rot masselle, neutraliseer heparien	Kern
ECP	21	>11	Verkort koagulasie tyd, verander fibrolise, toksies teen parasiete, potente neurotoksien, inhibeer kulture van perifere bloed limfosiete, veroorsaak histamien vrystelling vanuit rot masselle	Matriks
EDN	17.9	Basies	Potente neurotoksien	Matriks
EPX	18	Basies	Neurotoksien, inhibeer kulture van perifere bloed limfosiete, toksies teen parasiete	Matriks
EPO	71-77	>11	In die teenwoordigheid van waterstofperoksied en hialiede vernietig dit mikro-organismes en tumor selle, inisieer masselle sekresies, inaktiveer leukotriene, veroorsaak histamien vrystelling vanuit rot masselle	Matriks

Tabel 5.2 Basiese proteïene wat in eosinofiel granules voorkom (aangepas vanuit Gleich & Adolphson, 1986, in: Dixon (ed.), *Advances in Immunology*, 39, Academic Press Inc., Orlando)

'n Verdere uitstaande kenmerk van eosinofiele is die teenwoordigheid van die bipiramidale Charcot-Leyden kristalle (CLC). Hierdie kristalle kom dikwels voor in die sputum, feces en weefsels en is kenmerkend van eosinofiel verwante siektes. CLC is 'n 17 000 dalton proteïen wat in die primêre granules voorkom (Weller, 1993) en het lipofosfolipase aktiwiteit. Dit speel moontlik 'n rol in die inaktivering van andersins toksiese lipofosfolipiede (Kay, 1985).

Ander eosinofiel geassosieerde ensieme sluit in arielsulfatase B, fosfolipase D, histaminase, suur fosfatase, beta-glukoronidase, suur beta-gliserofosfatase, ribonuklease en katepsien (Kay, 1985).

#### 5.2.2.3. Oppervlakreseptore

Eosinofiele bevat reseptore vir die immunoglobulene IgG, IgE en IgA op die eksterne plasmamembrane. Die reseptor vir IgE is 'n lae affiniteitsreseptor, maar is nie identies aan FcεRII (CD23) wat voorkom op limfosiete, monosiete en ander selle nie (Weller, 1991).

Ander reseptore sluit in die vir die komplementsisteem (laasgenoemde is 'n familie van proteïene bekend as die sogenaamde "komplement" wat mikrobies vernietig sonder voorafgaande fagositose) (Vander, et al., 1990), sitokiene, estrogene, glukokortikoïede, PAF en leukotrien B4 (Weller, 1991). Laasgenoemde 2 substansie dien as chemoattraktante vir eosinofiele (Wordlow, Moqbel, Cromwell & Kay, 1986, aangehaal in Weller, 1991) en stimuleer die degranulering van eosinofiele (Weller, 1991).

#### 5.2.3. Produksie van eosinofiele

Die produksie van eosinofiele vind in die beenmurg plaas (Weller, 1991). Maturasie in die beenmurg duur ongeveer 2-6 dae en die halfleeftyd van die eosinofiel in die sirkulasie is tussen 6 en 12 ure (Kay, 1985). Produksie word bevorder deur 3 sitokiene, naamlik interleukin-3 (IL-3), granulosisiet-makrofaag-kolonie-stimulerende faktor (GM-CSF) en IL-5 (Sanderson, 1992). GM-CSF en IL-3 stimuleer ook die ontwikkeling van ander leukosiete (Weller, 1992,a), terwyl IL-5 die ontwikkeling en

differensiasie van spesifiek eosinofiele beheer (Clutterbuck, Hirst & Sanderson, 1989, aangehaal in Weller, 1992,a).

#### 5.2.4. Aktivering van eosinofiele

Verskeie studies toon dat twee tipes eosinofiele voorkom in pasiënte met eosinophilia (verhoogde eosinofieltellings) geassosieerde siektes, byvoorbeeld infestasië met parasiete, allergieë, hipereosinofiliese sindroom (Slifman, et al., 1988), en asma (Calhoun, Bates, Schrader, Sedgwick & Busse, 1992). Die onderskeid word gemaak op grond van die digtheid in 'n gradiënte; die eosinofiele met 'n verlaagde digtheid staan bekend as "light" of "hypodense" eosinofiele terwyl die "normodense" eosinofiele 'n normale digtheid toon (Slifman, et al., 1988).

Dit wil voorkom asof hierdie sogenaamde "hypodense" eosinofiele geaktiveerde selle is (Slifman, et al., 1988), byvoorbeeld eosinofiele van donors wat ly aan eosinophilia is meer sitotoksies in die vernietiging van parasiete relatief tot normale eosinofiel (Weller, 1991). "Hypodense" eosinofiele is metabolies ook meer aktief (Slifman, et al., 1988), het verhoogde suurstof verbruik (Winqvist, Olofsson & Olsson, 1982), verhoogde heksose monofosfaat-"shunt" aktiwiteit, glukose opname en leukotrien en superoksied-anioon opwekking (Bass, Grover, Lewis, Szejda, DeChalet & McCall, 1980, aangehaal in Weller, 1991). Hierdie eosinofiele het ook 'n verlengde leeftyd in die afwesigheid van sitokiene in in vitro kulture (Weller, 1992, a.).

Eosinofiele word geaktiveer deur sogenaamde eosinofiel-aktiverende faktore en sluit die volgende in: ESP ("eosinophil stimulation promotor"), wat van die limfosiete afkomstig is, EAF ("eosinophil activating factor") vanaf mononukleêre selle en M-ECEF ("monocyte-eosinophil-cytotoxicity-enhancing factor") (Slifman, et al., 1988). Ook PAF ("platelet activating factor") besit die vermoë om eosinofiele te aktiveer (Kroegel, Dewar, Yukawa, Venge, Barnes & Chung, 1993). IL-3, IL-5 en GM-CSF wat eosinofielproduksie stimuleer, speel ook 'n rol in die aktivering van eosinofiele in vitro (Weller, 1991) en lei tot die produksie van "hypodense" eosinofiele (Evans, O'Connor, Fuller, Barnes & Chung, 1993).

### 5.2.5. Mobilisasie van eosinofiele

Die teenwoordigheid van eosinofiele in die weefsels word moontlik gemaak deur twee faktore, naamlik chemoattraksie en adhesiemolekules. Die eosinofiel is 'n motiele sel (Kay, 1985), wat reageer op stimuli deur chemokinese (verhoogde beweging in 'n nie-spesifieke rigting) en/of chemotaksis (migrasie na 'n spesifieke area oor 'n stimulus konsentrasie gradiënt). Chemotaksiese faktore moduleer dus die invloed en akkumulasie van eosinofiele in weefsel en/of areas waar inflammasie voorkom (Slifman, et al., 1988). Tans bestaan daar nie 'n faktor wat slegs attraksie van eosinofiele teweeg bring nie, met ander woorde, elke agent wat dien as chemoattraktant vir eosinofiele, stimuleer ook die migrasie van ander selteipes (Weller, 1992, b). Van die bekendste chemoattraktante vir eosinofiele sluit in ECF-A ("eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis),  $LTB_4$  (leukotrien  $B_4$ ) en histamien (Slifman, et al., 1988).

Afgesien van die chemoattraktante speel adhesie van eosinofiele aan en beweging oor vaskulêre endoteel 'n belangrike rol in die mobilisasie van eosinofiele. Hierdie proses word gereguleer deur die voorkoms van adhesiemolekules op beide eosinofiele en endoteel selle. Die verskillende adhesiemolekules word in figuur 5.1 verduidelik en kan as volg opgesom word:

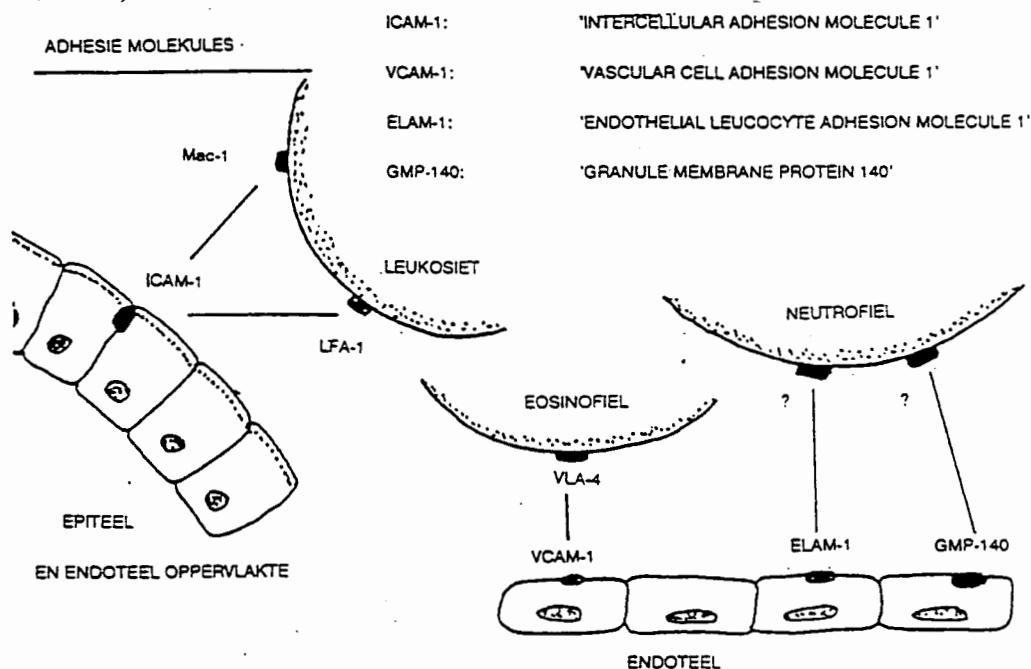
- **ICAM-1** ("intercellular adhesion molecule"): kom voor op die vaskulêre endoteel van die meeste bloedvate, asook die epiteel van die tonsils, timus en soms die renale buise onder basale toestande (Montefort, Roche, Howarth, Djukanovic, Gratzou, Carroll, Smith, Britten, Haskard, Lee & Holgate, 1992). Die ooreenstemmende reseptore vir ICAM-1 is Mac-1 en LFA-1 ("lymphocyte function-associated antigen") (Morris, 1992). Eosinofiele, neutrofile, monosiete en limfosiete bind ook aan ICAM-1 deur LFA-1 (Weller, 1992, b). Onlangse studies toon egter dat sitokien-gestimuleerde eosinofiele ook ICAM-1 kan bevat, met ander woorde, hierdie eosinofiele kan dus reageer met LFA-1 positiewe inflammatoriese selle soos limfosiete, monosiete, Langerhansselle of granulose (Czed, Krutmann, Budnik, Schöpf & Kapp, 1993). Gundel, Gerritsen en Wegner (1989) toon dat in Ascaris gesensitiseerde ape herhaalde blootstelling aan die allergeen in die lugweë 'n verhoging in die voorkoms van ICAM-1 plaasvind, gepaardgaande met 'n intense infiltrasie van eosinofiele in die area.



- **VCAM-1** ("vascular cell adhesion molecule"): kom voor op mikrovaskulêre endotele oppervlaktes en bind aan VLA-4 ("very late activation antigen") wat slegs op eosinofiele voorkom (Morris, 1992).

- **ELAM-1** ("endothelial leucocyte adhesion molecule"): kom ook net op die mikrovaskulêre endoteel voor, maar slegs wanneer laasgenoemde geaktiveer word deur inflammatoriese prosesse (Montefort, et al., 1992). Die ligand vir ELAM-1 op leukosiete is Sialyl-Le (Philips, Nudelman, Gaeta, Perez, Singhal, Hakomosi & Paulson, 1990, aangehaal in Montefort, et al., 1992). Gundel en kollegas (1990) toon dat ELAM-1 betrokke is in die laat fase van bronchokonstriksie en demonstreer verder dat daar 'n verband is tussen 'n toename in eosinofiele in die lugweë en verhoogde lugwegreaktiwiteit. Dit impliseer dat eosinofiele moontlik 'n rol speel in die patogenese van hiperreaktiewe lugweë.

- **GMP-140** ("granule membrane protein"): soortgelyke struktuur as ELAM-1 en die leukosietreseptor is moontlik die sogenaamde CD 15 antigeen. GMP-140 word in granules gestoor en kom slegs op die oppervlak voor na aktivering van die endoteel (Morris, 1992).



**Figuur 5.1** Verskillende adhesiemolekules vir eosinofiele (aangepas uit Morris, 1992. Adhesion molecules and adhesion mechanisms in the pathogenesis of asthma, *Current Allergy*, 5)

### 5.2.6. Rol van eosinofiele in parasiet infestaties

Onder normale omstandighede word die produksie van eosinofiele binne nou perke gereguleer, maar tydens parasietinfestaties word hierdie reguleringsmeganismes oorkom en die aantal sirkulerende eosinofiëlvakke verhoog aansienlik. Hoewel eosinofiëlvakke produksie beheer word deur IL-3, GM-CSF en IL-5, wil dit voorkom asof dit net IL-5 is wat spesifiek eosinofiëlvakke produksie reguleer - nie net in die geval van parasietinfestaties nie, maar ook ander toestande wat gepaard gaan met abnormaal hoë eosinofiëlvakke (Limaye, Abrams, Silver, Otteson & Nutman, 1990).

Die presiese aard van die assosiasie tussen eosinofiele en parasiete is moeilik om te definieer as gevolg van die komplekse lewensiklusse van hierdie organisme sowel as die toestand van die immuunsisteem van die gasheer ten tye van die ondersoek. Ten spyte hiervan kan verskeie veralgemenings gemaak word ten opsigte van die rol van die eosinofiëlvakke in parasietinfestaties (Kay, 1985).

Eosinofiëlvakke produksie verhoog gewoonlik wanneer die parasietlarwes na die weefsels migreer (Kay, 1985). Elektronmikroskopiese studies toon dat na 'n aanvanklike nou interaksie tussen die eosinofiëlvakke en die antiliggaam of komplement bedekte parasiet, die eosinofiëlvakke degranuleer. Die inhoud van die granules word as elektrondigte neerleggings op die oppervlak van die teiken waargeneem. Die inhoud van die eosinofiëlvakke granules is toksies, veral in die geval van MBP en ECP (Butterworth, 1984). Eosinofiëlvakke peroksidase genereer "hypohalous" sure wat parasiete vernietig (Jong, Mahmoud & Klebanoff, 1981, aangehaal in Weller, 1991). Die vrystelling van die eosinofiëlvakke granulêre inhoud beskadig nie net die parasiet nie, maar onderhou ook die adhesie van die eosinofiele aan die parasietoppervlak en bevorder die verdere adhesie van nuwe selle. Ook eosinofiëlvakke oksidatiewe produkte is toksies vir parasiete (Butterworth, 1984). Verhoogde IgE produksie is 'n verdere kenmerk van parasietinfestaties. Die funksie van verhoogde IgE vlakke is in hoofstuk 4 volledig bespreek. In sommige gevalle toon die gasheer 'n allergiese reaksie teen die parasiet(e). Wanneer migrerende larwes in kontak kom met masselle wat gesensitiseer is deur parasiet spesifieke IgE, word die inhoud van hierdie selle vrystel. 'n Groot aantal masselprodukte byvoorbeeld histamien, ECF-A, peptiede, ensovoorts, is op hulle beurt chemotaksies vir eosinofiele (Kay, 1985).



Daar moet egter in gedagte gehou word dat hoewel parasiet infestasies beide verhoogde IgE en eosinofiel vlakke tot gevolg het, hierdie twee prosesse nie afhanklik van mekaar is nie. In die geval van onmiddellike hipersensitiwiteits reaksies is die invloed van eosinofiele afhanklik van IgE bemiddelde reaksies (Butterworth, 1984).

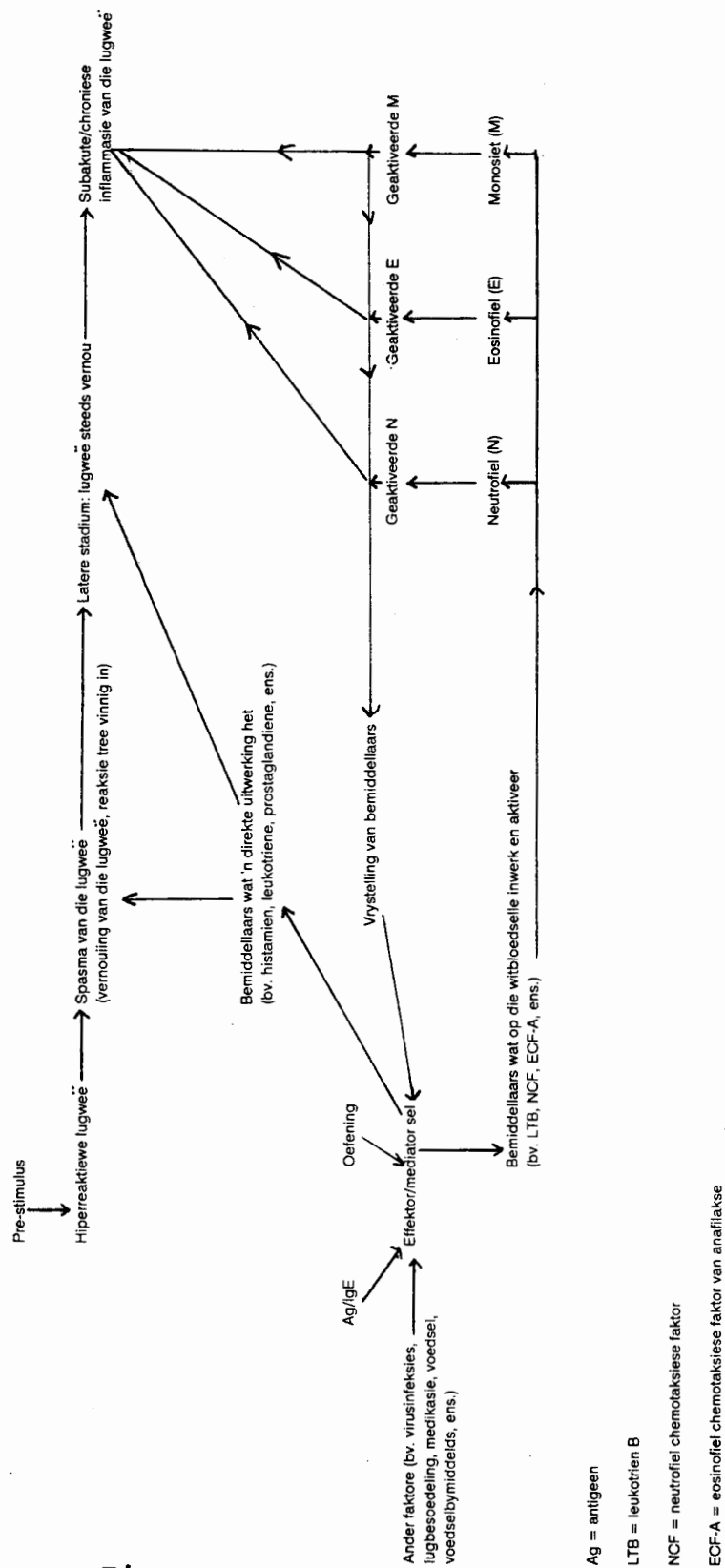
#### 5.2.7. Eosinofiele en asma

Asma word gekenmerk deur lugweginflammasie en bronchiale hiperreaktiwiteit (Busse & Sedgwick, 1992). Figuur 5.2 verduidelik die verband tussen effektorselle en die verloop van asma (aangepas vanuit Busse & Sedgwick, 1992).

In asmatiese persone veroorsaak Ag (antigeen) blootstelling 'n onmiddellike reaksie wat lei tot obstruksie van die lugweë. Dit word veroorsaak deur konstriksie van die bronchiale gladde spier en kan verlig word deur inaseming van  $\beta$ -agonis bronchodilators. In sommige pasiënte egter kom 'n sekondêre episode van lugweg obstruksie voor vier tot agt ure na Ag blootstelling. Hierdie laat asmatiese reaksie (LAR) reageer nie so goed op behandeling met bronchodilators nie, die reaksie duur langer en word normaalweg geassosieer met bronchiale inflammasie (Busse & Sedgwick, 1992).

Hoewel 'n verskeidenheid van selle 'n rol speel in die ontwikkeling van die LAR, is dit hoofsaaklik eosinofiele wat die grootste bydrae lewer (Busse & Sedgwick, 1992). Eosinofiel produkte soos EDN, ECP en MBP (Ahlstedt, 1992) is hoogs toksies vir die epiteel van die lugweë en kan die integriteit daarvan beskadig (Pueringer & Hunninghake, 1992). Hierdie produkte veroorsaak dat die epiteel van die lugweë losraak van die basaalmembraan en sodoende word senu-eindings in die basaalmembraan blootgelê en die bronchiale hiperreaktiwiteit word verhoog (Bateman, 1992). MBP het verder die vrystelling van histamien tot gevolg wat op sy beurt konstriksie van die lugweë veroorsaak (MBP werk direk in op masselle). Nog 2 eosinofiel produkte, naamlik PAF (plaatjie aktiverings faktor) en leukotrien  $C_4$  word geassosieer met verhoogde reaktiwiteit van die lugweë. Beide het die vermoë om die deurlaatbaarheid van die lugweg mukosa te verhoog. PAF is ook 'n potente chemoattractant en aktiveerder van eosinofiele (Pueringer & Hunninghake, 1992). Eosinofiele bevorder verder die vorming van Th2 selle eerder as Th1 selle. Th2 selle

is verantwoordelik vir die sekretering van spesiale interleukiene wat masselle aktiveer en 'n inflammatoriese reaksie tot gevolg het (Bateman, 1992).



**Figuur 5.2** Verloop van asma en die invloed van effektor selle (aangepas vanuit Busse & Sedgwick, 1992. Eosinophils in asthma, *Annals of Allergy*, 68)

### 5.3. MATERIAAL EN METODE

Die eosinofiele is getel deur gebruik te maak van die telkamer metode.

#### 5.3.1. Beginsel van die telkamer metode

Hoewel die totale eosinofieltelling bereken kan word vanaf die totale en differensiële witseltellings (3,5% van die witbloedselle bestaan uit eosinofiele), maak die besondere kleurvermoë van die eosinofiele dit moontlik om meer akkurate en direkte tellings te verkry in 'n telkamer.

Hierdie visuele metode word in die praktyk grootliks vervang deur elektroniese tellers wat op die volgende twee beginsels berus:

'n Suspensie van selle word aan lig blootgestel en die gereflekteerde lig van elke sel word in 'n elektriese impuls omgesit wat getel en geregistreer word. Tweedens word 'n verdunning van selle deur 'n kapillêr opgesuig wat op sy beurt gekoppel is aan elektrodes. Omdat die selle 'n hoër weerstand as die omliggende vloeistof het, verander die potensiaal tussen die elektrodes elke keer wanneer 'n sel deur die kapillêr beweeg.

In die telkamer metode is slegs eosinofiele sigbaar in die telkamer aangesien die verdunningsvloeistof lise van die rooibloedselle en die ander witbloedselle veroorsaak. Terselfdertyd word die eosinofiel granules helder gekleur.

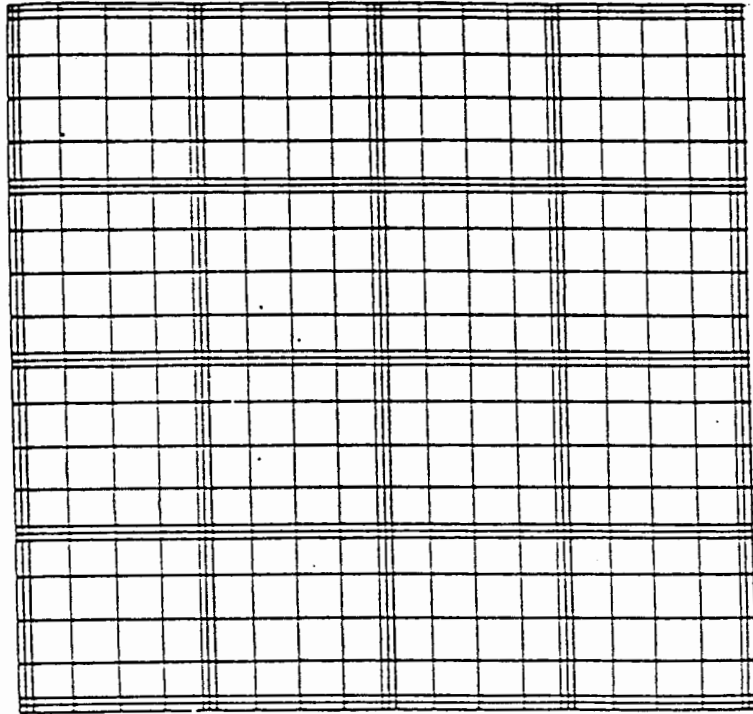
#### 5.3.2. Verdunningsvloeistowwe vir eosinofieltellings

Die verdunningsvloeistof bestaan uit 3 komponente:

- (a) 10 ml van 'n suur kleurstof, naamlik eosien (200 g/l)
- (b) 80 ml gedistilleerde water wat verantwoordelik is vir die lise van die rooibloedselle en die opbreek van die leukosiet membrane (eosinofiel membrane het in hierdie geval 'n groter weerstand as die res van die leukosiet membrane)
- (c) 10 ml Asetoon om die werking van die water op leukosietmembrane teen te werk

### 5.3.3. Telkamer

'n Fuchs-Rosenthal telkamer is gebruik (figuur 5.3). Die totale telarea is 4 mm x 4 mm en 0,2 mm diep (area is 16 mm<sup>2</sup> en die volume is 3,2 µl). Hierdie telarea is in 16 vierkante verdeel wat elkeen 1 mm x 1 mm beslaan en op hul beurt verder verdeel is in 16 kleiner vierkante.



**Figuur 5.3** Die Fuchs-Rosenthal telkamer

Die hele telarea word ondersoek en al die eosinofiel word getel in die geval van normale en verhoogde eosinofiel vlakke. In die geval van laer tellings word die telkamer egter verskeie male gevul alvorens 'n finale waarde genoteer word.

#### 5.3.4. Beperkings van hierdie metode

Die visuele metode van tel is onderhewig aan 'n groot verskeidenheid van tegniese foute. Die akkuraatheid van hierdie metode is direk afhanklik van die aantal selle wat getel word. Hoe meer selle getel word, hoe kleiner is die variasie tussen tellings. 'n Minimum van 200 selle is in hierdie geval getel - indien nodig is die telkamer meer as een maal gevul.

#### 5.3.5. Metode

- (a) Bloed is deur venipunktuur van 12 asmapasiente gekollekteer en EDTA is onmiddellik bygevoeg ten einde stolling te voorkom. Tellings is binne 30 sekondes begin, aangesien die eosinofiele disintegreer in die verdunningsvloeistof.
- (b) 0,38  $\mu$ l van die verdunningsvloeistof word saam met 20  $\mu$ l van die EDTA-bloed mengsel opgesuig in 'n suigskroef.
- (c) Die suspensie word vir nie langer as 30 sekondes gemeng ten einde sameklompings van die eosinofiele te verhoed.
- (d) Die telkamer word gevul deur 'n druppel van die suspensie op die rand van die dekglasie en die telkamer te plaas. Die druppel loop vanself tussen die dekglasie en die telkamer in.

#### 5.3.6. Berekeninge

Die eosinofieltelling word bereken deur gebruik te maak van die volgende formule:

$$\text{Aantal eosinofiele} = \frac{\text{Aantal selle getel} \times \text{verdunning} \times 10^6}{\text{Volume getel } (\mu\text{l})}$$

Die normale eosinofiel waardes vir verskillende ouderdomsgroepe word in tabel 5.2 aangedui (Hall & Malia, 1991).



Groep	Eosinofieltellings ( $\times 10^9/l$ )
Babas:	
1 dag	0.1 - 0.8
3 dae	0.2 - 0.8
1 maand	0.2 - 0.6
1 jaar	0.2 - 0.6
Kinders	
5 jaar	0.2 - 0.5
10 jaar	0.1 - 0.5
Volwassenes	0.04 - 0.4

**Figuur 5.2** Normale eosinofiel waardes vir verskillende ouderdomsgroepe

#### 5.4. RESULTATE

Twaalf proefpersone tussen die ouderdomme 1 en 13 jaar oud het aan die ondersoek deelgeneem. Die resultate word in tabel 5.3 aangedui.

Die resultate toon dat daar drie kinders in elk van die ouderdomsgroepe een jaar, drie jaar en vyf jaar is. Verder het die proefpersone bestaan uit een kind van onderskeidelik nege jaar, twaalf jaar en dertien jaar. Die proefpersone het verder hoofsaaklik uit Kleurlingkinders ontstaan, naamlik agt uit die twaalf proefpersone. Daar was verder drie Blanke kinders en een Swart kind. Agt van die proefpersone was manlik en vier vroulik. Asma is by al die proefpersone gediagnoseer.

Die eosinofiel tellings van al twaalf proefpersone is gedoen. Vervolgens gaan die tellings van die proefpersone volgens hul onderskeie ouderdomme gesamentlik bespreek word.

Toetsnommer	Ouderdom (jaar)	Ras	Geslag	Aantal eosinofiele ( $\times 10^9/l$ )
1	3	K	M	1.13
2	3	K	M	1.06
3	1	K	V	0.84
4	1	K	M	0.85
5	1	S	M	4.08
6	13	K	M	1.42
7	5	K	M	3.95
8	5	B	V	0.85
9	12	K	V	1.76
10	9	K	M	0.94
11	5	B	M	1.02
12	3	B	V	1.53

Sleutel ten opsigte van rasse:

K = Kleurling

S = Swart

B = Blank

**Tabel 5.3** Ouderdom, ras, geslag en aantal eosinofiele

Die nommer van elke proefpersoon is dieselfde as sy toetsnommer. Neem kennis dat die eenheid van al die waardes  $\times 10^9/l$  is, aangesien net die tellings vervolgens gegee gaan word.

Die normale eosinofiel telling vir kinders van 'n jaar is tussen 0.2 tot 0.6. Drie proefpersone het in hierdie kategorie geval, naamlik proefpersone 3, 4, en 5. Al drie

persone se waardes is verhoog - proefpersone 3 en 4 se waardes is onderskeidelik 0.84 en 0.85 terwyl proefpersoon 5 se waarde 4.08 is. Beide proefpersone 3 en 4 is van die Kleurling bevolkingsgroep afkomstig, terwyl proefpersoon 5 van die Swart bevolkingsgroep afkomstig is. Proefpersone 4 en 5 is manlik, terwyl proefpersoon 3 vroulik is.

Drie proefpersone, naamlik 1, 2 en 12, het in die ouderdomsgroep 3 jaar oud geval. Volgens tabel 5.2 is daar nie 'n spesifieke waarde vir hierdie ouderdomsgroep nie, maar daar is egter min verskil tussen die tellings vir die eenjariges en vyfjariges - die normale waarde vir die ouderdomsgroep 5 jaar is tussen 0.2 tot 0.5 terwyl dit tussen 0.2 en 0.6 is vir die een jaar ouderdomsgroep. Volgens beide stelling waardes is die eosinofiel tellings van al drie proefpersone verhoog. Die eosinofiel telling van proefpersoon 1 is 1.13, proefpersoon 2 is 1.06 en proefpersoon 12 is 1.53. Beide proefpersone 1 en 2 is van die Kleurling groep afkomstig en beide is manlik, terwyl proefpersoon 12 van die Blanke groep afkomstig is en vroulik is.

Drie proefpersone, persone 7, 8 en 11, is vyf jaar oud. Volgens die normale eosinofiel telling van hierdie groep, naamlik 0.2 tot 0.5, is al drie waardes verhoog. Die eosinofiel telling van proefpersoon 7, naamlik 3.95, is aansienlik verhoog in vergelyking met persone 8 en 11 wat tellings van onderskeidelik 0.87 en 1.02 het. Proefpersoon 7 is van die Kleurling bevolkingsgroep en beide proefpersone 8 en 11 is van die Blanke bevolkingsgroep, terwyl proefpersoon 8 vroulik is en proefpersone 7 en 11 manlik is.

Verder was daar een proefpersoon elk van onderskeidelik 9 jaar, 12 jaar en 13 jaar oud. Al drie hierdie persone se eosinofiel tellings is hoër as die normale: vir 10 jaar is dit tussen 0.1 en 0.5 (proefpersoon 10 se telling is 0.94) en vir volwassenes is dit nog laer, naamlik tussen 0.04 en 0.4 (proefpersoon 9 se waarde is 1.76 en proefpersoon 6 s'n is 1.42).

### 5.5. BESPREKING

Soos gesien uit die literatuur is verhoogde eosinofiel vlakke tydens asma en parasiet infestasies 'n algemene verskynsel. In die geval van parasiete speel die eosinofiel 'n beskermende rol sover dit beskerming van die gasheer aangaan, maar in die geval van asma kan eosinofiel produkte tot beskadiging van die lugweg epiteel lei.

In al twaalf die proefpersone is sonder uitsondering verhoogde eosinofiel tellings gevind. Hierdie resultate is in ooreenstemming met studies wat reeds laat in die vorige eeu gedoen is en waar gevind is dat eosinofiel vlakke in asma pasiënte verhoog is (Fink, 1890, aangehaal in Grove, 1982). Daar is egter soms binne dieselfde ouderdomsgroep relatief groot variasies in tellings gevind, byvoorbeeld proefpersone 5 en 7 wat onderskeidelik binne die 1 en 5 jaar ouderdomsgroep val. As gevolg van die feit dat die steekproef baie klein is, kan daar net gespekuleer word oor moontlike verklarings vir hierdie verskille.

Ten eerste kan 'n diurnale verskil verantwoordelik wees vir die variasies aangesien daar dit nie bekend is wanneer die bloedmonsters gekollekteer is nie. Daar is gevind dat eosinofiel tellings hoogste is in die aand (Hall & Malia, 1991). Verder kan verskille moontlik verklaar word op grond van geslag, ras, sosioekonomiese omstandighede, parasiet infestasies, terapie ontvang en die graad van asma.

Laasgenoemde faktor, naamlik die graad van intensiteit van die asmatiese toestand, is 'n kontroversiële onderwerp. Aanvanklik is geglo dat die intensiteit van die toestand direk eweredig is aan die hoeveelheid eosinofiele teenwoordig in die bloed, dog onlangse studies toon dat dit eerder die sogenaamde "hypodense" eosinofiele as die totale eosinofiel telling is wat 'n aanduiding is van die intensiteit van die asma (Dunette, Reed, Ackerman, Peters & Cleich, 1985, aangehaal in Potter, 1993). Aangesien daar in hierdie geval slegs gebruik gemaak is van 'n totale eosinofiel telling, kan met redelike sekerheid gesê word dat hierdie faktor dus nie 'n belangrike rol speel nie.

Wat 'n verskil binne geslagte aan betref, het Yunginger en kollegas in 1992 in 'n studie gedoen in die VSA gevind dat daar 'n hoër insidensie van asma voorkom by seuns as by meisies tot en met die ouderdom van 9 jaar. Verder toon hul resultate

dat asma vroeër begin by mans, naamlik op driejarige ouderdom, terwyl gevind is dat dit by meisies normaalweg eers op agtjarige ouderdom begin. Sover dit geslag aangaan is dit nie moontlik om tot 'n gevolgtrekking te kom op grond van die resultate verkry vanaf die twaalf proefpersone nie, eerstens as gevolg van die klein steekproef en tweedens as gevolg van die feit dat die resultate teenstrydig is: in die geval van die een jaar ouderdomsgroep was daar nie 'n beduidende verskil tussen die twee proefpersone van die Kleurling groep nie (proefpersoon 3, wat vroulik is, het 'n telling van 0.84 teenoor van proefpersoon 4, wat manlik is, se telling van 0.85). Daarteen is proefpersoon 5 (manlik) se telling aansienlik hoër as beide persone 3 en 4. Persoon 5 is egter van die Swart bevolkingsgroep. In die ouderdomsgroep van 3 jaar is proefpersoon 12 (vroulik) se telling hoër as die van proefpersone 1 en 2 (beide is manlik). Proefpersoon 12 is egter van die Blanke bevolkingsgroep. In die vyfjarige ouderdomsgroep was proefpersoon 8 (vroulik) se eosinofiel telling egter laer as beide proefpersone 7 en 11 (beide is mans). Weereens is daar 'n verskil in bevolkingsgroep: proefpersoon 7 en 8 is van die Blanke bevolkingsgroep terwyl proefpersoon 11 van die Kleurlinggroep afkomstig is. Dieselfde vergelykings kan egter nie vir die res van die proefpersone gemaak word nie, aangesien daar net een persoon in elkeen van die verskillende ouderdomsgroepe is.

Die resultate is verder ook teenstrydig ten opsigte van die verskil in eosinofieltellings tussen die bevolkingsgroepe. In die geval van proefpersoon 5 (Swart groep) is daar 'n aansienlike verskil tussen sy telling van 4.08 en die proefpersone 3 en 4 met tellings van onderskeidelik 0.84 en 0.85. Dieselfde is gevind in die geval van proefpersoon 7 (Kleurling groep) wat 'n eosinofiel telling van 3.95 het teenoor die van proefpersone 8 en 11 met tellings van onderskeidelik 0.87 en 1.02 (beide is van die Blanke groep). In teenstelling hiermee het proefpersoon 12 (Blanke groep) 'n telling van 1.53 wat hoër is as die van proefpersone 1 en 2, wat tellings van 1.13 en 1.06 het (beide is van die Kleurling groep).

Tans bestaan daar nie voldoende data ten opsigte van die verskil in insidensie van asma tussen die verskillende bevolkingsgroepe nie. Terblanche en Stewart (1990) vind egter dat daar nie 'n beduidende verskil is tussen Blanke en Kleurling skoolkinders in die Kaap ten opsigte van nie-spesifieke bronchiale hiperreaktiwiteit nie (aangehaal in Ehrlich, 1992). In hierdie studie wat bestaan het uit twaalf proefpersone by wie almal asma gediagnoseer is, was agt van die twaalf



proefpersone van die Kleurling bevolkingsgroep afkomstig. Dis in ooreenstemming met ander studies waar ondersoek ingestel is na die aantal persone wat behandeling vir asma ontvang by Tygerberg en Rooi Kruis kindrhospitaal. Hiervolgens is gevind dat daar 'n groot verskil is tussen die bevolkingsgroepe: die proporsie Kleurling pasiënte wat behandeling hier ontvang oorskry hul proporsie in die plaaslike populasie, terwyl die Blanke en Swart kinders onder verteenwoordig is. Daar moet egter in gedagte gehou word dat sover dit Blanke kinders aangaan, daar 'n groot hoeveelheid van hulle kan wees wat behandeling in private hospitale eerder as publieke hospitale ontvang (Ehrlich, 1992).

#### 4.6. GEVOLGTREKKING

Hierdie data ondersteun die bevinding dat eosinofiel vlakke tydens asma verhoog is. As gevolg van die klein steekproef, was dit nie moontlik om tot 'n bevredigende gevolgtrekking te kom wat die verskil in ras en geslag betref ten opsigte van die voorkoms van asma nie. Tans bestaan daar ook nie voldoende statistieke wat dit betref nie. Die studies wat tot dusver gedoen is (Ehrlich, 1992) toon dat die sterfte syfer vir asma aansienlik hoër is onder die Kleurling bevolkingsgroep as onder die Blanke groep. Dit kan toegeskryf word aan 'n verskil in basiese mediese sorg, opvoeding, moeilike huislike omstandighede, afstand vanaf die naaste hospitaal en 'n tekort aan transport en geld. Verder bestaan daar nie voldoende data ten opsigte van die gebruik van byvoorbeeld beta agoniste in die behandeling van asma nie, dus is dit ook nie moontlik om hierdie parameter te gebruik as voorspellende faktor in die insidensie van asma nie (Ehrlich, 1992).



In die volgende drie hoofstukke word spesifiek verwys na die invloed van infestasië met parasiete op die respiratoriese sisteem. Daar bestaan verskeie hipoteses wat die \*verband tussen asma en infestasië met parasiete probeer verklaar. Die rol van eosinofiele, wat histories die langste verbintenis tussen asma en parasiete bied, is in hoofstuk 5 bespreek. In al twaalf die proefpersone was die eosinofiel vlakke verhoog - 'n bevinding wat ooreenstem met ander studies waar gevind is dat verhoogde eosinofiel vlakke tydens asma en parasietinfestasies 'n algemene verskynsel is. As gevolg van die klein steekproef was dit nie moontlik om 'n vergelyking te tref tussen ras en geslag ten opsigte van die voorkoms van asma nie.

Die invloed van die rondewurm, Ascaris lumbricoides, op die respiratoriese sisteem is in hoofstukke 3 en 4 ondersoek. In hoofstuk 4 is klem gelê op die moontlike allergiese reaksie wat Ascaris antigene in die gasheer mag ontlok. Van die 34 proefpersone (asma is by almal gediagnoseer) was daar in 21 gevalle geen Ascaris spesifieke IgE antiligggame in die bloed teenwoordig nie, terwyl hierdie antiligggame in geringe konsentrasies teenwoordig was in 9 proefpersone. In 'n verdere 3 gevalle was die spesifieke antiligggame wel in middelmatige konsentrasies teenwoordig en in slegs 1 geval in 'n hoë konsentrasie. Die gevolgtrekking waartoe gekom is, is dat hoewel parasietinfestasies verhoogde IgE vlakke tot gevolg het en dus die moontlikheid van 'n allergiese respons in die gasheer verhoog, dit van die betrokke individu gaan afhang of hierdie allergiese reaksie in asma sal manifesteer.

In hoofstuk 3 is daar 'n klemverskuiwing van die ontwikkeling van 'n allergiese reaksie na die moontlike irriterende uitwerking van die Ascaris larwes op die longe. In hierdie geval is 'n vergelyking getref tussen twee groepe proefpersone, naamlik diegene geïnfesteer met Ascaris lumbricoides en dié waarin geen Ascaris ova in die stoelgang geïdentifiseer kon word nie. Die twee groepe is met mekaar vergelyk ten opsigte van hul 'peak expiratory flow' (PEF) waardes. Daar kon egter geen beduidende verskil in PEF waardes tussen die twee groepe gevind word nie.

Die gevolgtrekking wat in hierdie studie bereik word is dat daar 'n komplekse verband bestaan tussen infestasië met parasiete en die invloed daarvan op die respiratoriese sisteem. Die resultate van hierdie studie ondersteun egter nie die hipotese dat die rondewurm, Ascaris lumbricoides, 'n beduidende invloed op die respiratoriese sisteem het nie.

## BIBLIOGRAFIE

- Ahlstedt, S., 1992. Inflammation markers in the allergic response in asthma, *Current Allergy*, 5, 3-4
- Arshad, S.H., Matthews, S., Gant, C. & Hide, D.W., 1992. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy, *The Lancet*, 339, 1493-1497
- Barrand, J., 1992. Ascaris lumbricoides and peak expiratory flow rates in children aged 5-15 years, *The Medical Journal of Australia*, 157, 499
- Bateman, E., 1993. Inflammation of the airways in asthma, *Current Allergy*, 5, 15
- Berman, J.S. & Weller, P.F., 1992. Airway eosinophils and lymphocytes in asthma, *American Review of Respiratory Disease*, 145, 1246-1248
- Bieber, T., De la Salle, H., Wollenberg, A., Hakimi, J., Chizzonite, R., Ring, J., Hanau, D. & De la Salle, C., 1992. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc $\gamma$ RI), *Journal of Experimental Medicine*, 175, 1285-1290
- Biswas, H., Arora, R.R. & Misra, B.S., 1980. Distribution patterns of Ascaris lumbricoides in a selected rural community, *Journal of Communicable Diseases*, 12, 83-87
- Björkstén, B. & Kjellman, N.I.M., 1990. Perinatale environmental factors influencing the development of allergy, *Clinical and Experimental Allergy*, 20, 3-6
- Bonnefoy, J.Y., Pochon, S., Aubry, J.P., Graber, P., Gauchat, J.F., Jansen, K. & Flores-Romo, L., 1993. A new pair of surface molecules involved in human IgE regulation, *Immunology Today*, 14, 1-2

- Chacko, D.D., 1970. Intestinal parasites and asthma, *The New England Journal of Medicine*, 283, 101
- Chapel, H. & Haeney, M., 1993. Techniques in Clinical Immunology, in: *Essentials of Clinical Immunology*, Blackwell Scientific Publications, London
- Chu, W.G., Chen, P.M. & Huang, C.C., 1972. Neonatal Ascariasis, *Journal of Pediatrics*, 81, 783-785
- Cookson, W.O.C.M., Sharp, P.A., Faux, J.A. & Hopkin, J.M., 1989. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q, *The Lancet*, 1, 1292-1294
- Crompton, D.W.T., Nesheim, M.C. & Pawlowski (eds.), 1989. *Ascariasis and its prevention and control*, Taylor & Francis, London
- Croner, S., 1992. Prediction and detection of allergy development: Influence of genetic and environmental factors, *Journal of Pediatrics*, 121, S58-S63
- Czech, W., Krutmann, J., Budnik, A., Schöpf, E. & Kapp, A., 1993. Induction of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression in normal human eosinophils by inflammatory cytokines, *The Journal of Investigative Dermatology*, 100, 417-423
- Defrance, T., Vandervliet, B., Aubry, J., Takebe, Y., Arai, N., Miyajima, A., Yokota, T., Lee, F., Arai, K.I., De Vries, J.E. & Bancherau, J., 1987. B-cell growth-promoting activity of recombinant human interleukin 4, *Journal of Immunology*, 139, 1135-1141
- Delespesse, G., Suter, U., Mossalayi, D., Bettler, B., Sarfati, M., Hofstetter, H., Kilcherr, E., Debre, P. & Dalloul, A., 1990. Expression, structure, and function of the CD23 antigen, In: Dixon, F.J. (ed.), *Advances in Immunology*, 49, 149-191
- Del Prete, G., 1992. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy, *Allergy*, 47, 450-455
- Ehrlich, R., 1992. Asthma deaths in South Africa, *Current Allergy*, 5, 11-13

Esray, S.A., Potash, J.B., Roberts, L. & Schiff, C., 1991. Effects of improved water supply and sanitation on ascariasis, diarrhoea, dracunculiasis, hookworm infection, schistosomiasis, and trachoma, *Bulletin of the World Health Organization*, 69, 609-621

Esser, C. & Radbruch, A., 1990. Immunoglobulin class switching: Molecular and cellular analysis, *Annual Review of Immunology*, 8, 717-735

Evans, P.M., O'Connor, B.J., Fuller, R.W., Barnes, P.J. & Chung, K.F., 1993. Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 91, 643-650

Fischer, A. & König, W., 1991. Influence of cytokines and cellular interactions on the glucocorticoid-induced Ig (E, G, A, M) synthesis of peripheral blood mononuclear cells, *Immunology*, 74, 228-233

Gascan, H., Gauchat, J.F., Roncarolo, M.G., Yssel, H., Spits, H. & De Vries, J.E., 1991. Human B cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4<sup>+</sup> T cell clones, *Journal of Experimental Medicine*, 173, 747-750

Gauchat, J.F., Gascan, H., Roncarolo, M.G., Rousset, F., Pène, J. & De Vries, J.E., 1991. Regulation of human IgE synthesis: the role of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells and the inhibitory effects of interferon- $\gamma$ , *European Respiratory Journal*, 4,(suppl. 13), 31S-38S

Gauchat, J.F., Aubry, J.P., Mazzei, G., Life, P., Jomotte, T., Elson G. & Bonnefoy, J.Y., 1993. Human CD40-ligand: molecular cloning, cellular distribution and regulation of expression by factors controlling IgE production, *FEBS Letters*, 315, 259-266

Geha, R.S., 1992 (a). Atopic allergy and other hypersensitivities, *Current Opinion in Immunology*, 4, 779-781

Geha, R.S. (b), 1992. Regulation of IgE synthesis in humans, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 90, 143-150

Grove, D.I. & Forbes, I.J., 1976. Increased resistance to helminth infestation in an atopic population, *The Medical Journal of Australia*, 1, 336-338

Gleich, G.J. & Adolphson, C.R., 1986. The eosinophil leukocyte: Structure and function In: Dixon, F.J. (ed.), *Advances in Immunology*, 39, 177-233

Gordon, J., 1991. CD:23: novel disease marker with a split personality, *Clinical and Experimental Immunology*, 86, 356-359

Greenough, A., Everett, L. & Price, J.F., 1990. Are we recording peak flows properly in young children?, *The European Respiratory Journal*, 3, 1193-1196

Grove, D.I., 1982. What is the relationship between asthma and worms?, *Allergy*, 37, 139-148

Gundel, R.H., Gerritsen, M.E. & Wegner, C.D., 1989. Antigen-coated sepharose beads induce airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness in *Cynomolgus* monkeys, *American Review of Respiratory Disease*, 140, 629-633

Gundel, R.H., Gerritsen, M.E., Gleich, G.J. & Wegner, C.D., 1990. Repeated antigen inhalation results in a prolonged airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness in primates, *Journal of Applied Physiology*, 68, 779-786

Guyatt, H.L. & Bundy, D.A.P., 1991. Estimating prevalence of community morbidity due to intestinal helminths: prevalence of infection as an indicator of the prevalence of disease, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 85, 778-782

Hagan, P., 1993. IgE and protective immunity to helminth infections, *Parasite Immunology*, 15, 1-4

Hall, R. & Malia, R.G., 1991. *Medical Laboratory Haematology*, Butterworth Heinemann, Oxford



- Hansen, L.G., Host, A., Halken, S., Holmskov, A., Husby, S., Lassen, L.B., Storm, K. & Osterballe, O., 1992. Cord blood IgE. I. IgE screening in 2814 newborn children, *Allergy*, 47, 391-396
- Hansen, L.G., Host, A., Halken, S., Holmskov, A., Husby, S., Lassen, L.B., Storm, K. & Osterballe, O., 1992. Cord blood IgE. III. Prediction of IgE high-response and allergy, *Allergy*, 47, 404-410
- Hanson, B., McGue, M., Roitman-Johnson, B., Segal, N.L., Bouchard, T.J. & Blumenthal, M.N., 1991. Atopic disease and immunoglobulin E in twins reared apart and together, *The American Journal of Human Genetics*, 48, 873-879
- Haswell-Elkins, M.R., Kennedy, M.W., Maizel, R.M., Elkins, B. & Anderson, R.M., 1989, *Parasite Immunology*, 11, 615-627
- Haswell-Elkins, M.R., Leonard, H., Kennedy, M.W., Elkins, D.B. & Maizels, 1992. Immunoepidemiology of Ascaris lumbricoides: their relationships between antibody specificities, exposure and infection in a human community, *Parasitology*, 104, 153-159
- Haus, M., De V. Heese, H., Weinberg, E.G., Potter, P.C., Hall, J.M. & Malherbe, D., 1988. the influence of ethnicity, an atopic family history, and maternal ascariasis on cord blood serum IgE concentrations, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 82, 179-189
- Haus, M., De V. Heese, H., Weinberg, E.G., Potter, P.C., Malherbe, D. & Hall, J.M., 1990. Genetic and environmental influences on cord blood serum IgE and atopic sensitisation in infancy, *South African Medical Journal*, 77, 7-13
- Hide, D.W., Arshad, S.H., Twiselton, R. & Stevens, M., 1991. Cord serum IgE: an insensitive method for prediction of atopy, *Clinical and Experimental Allergy*, 21, 739-743
- Holland, C.V. & Asaolu, S.O., 1990. Ascariasis in Nigeria, *Parasitology Today*, 6, 143-147



- Holt, P.G., Clough, J.b., Holt, B.J., Baron-Hay, M.J., Rose, A.H., Robinson, B.W.S. & Thomas, W.R., 1992. Genetic 'risk' for atopy is associated with delayed postnatal maturation of T-cell competence, *Clinical and Experimental Allergy*, 22, 1093-1099
- Ishizaka, K., Ishizaka, T. & Hornbrook, M.M., 1966. Physico-chemical properties of human reaginic antibody: Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity, *The Journal of Immunology*, 97, 75-85
- Jarrett, E., Mackenzie, S. & Bennich, H., 1980. Parasite-induced 'nonspecific' IgE does not protect against allergic reaction, *Nature*, 283, 302-304
- Jarrett, E.E.E. & Miller, H.R.P., 1982, Production and activities of IgE in helminth infection, *Progress in Allergy*, 31, 178-233
- Jones, J.E., 1988. Ascariasis In: Balows, A., Hausley, W.J., Ohasi, M., (eds.), *Laboratory diagnosis of infectious diseases: Principles & Practice*, New York, Springer
- Jones, J.E., 1991. Signs and symptoms of parasitic diseases, *Primary Care Clinics in Office Practice*, 18, 1-12
- Joubert, J.R., De Klerk, H.C. & Malan, C., 1979. Ascaris lumbricoides and allergic asthma, *South African Medical Journal*, 56, 599-602
- Joubert, J.R., Van Schalkwyk, D.J. & Turner, K.J., 1980. Ascaris lumbricoides and the human immunogenic response: enhanced IgE-mediated reactivity to common inhaled allergens, *South African Medical Journal*, 57, 409-412
- Jujo, K., Renz, H., Abe, J., Gelfand, E.W. & Leung, D.Y.M., 1992. Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE syynthesis, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 90, 323-330
- Kapsenberg, M.L., Jansen, H.M., Bos, J.D. & Wierenga, E.A., *Current Opinion in Immunology*, 4, 788-793
- Kay, A.B., 1985. Eosinophils as effector cells in immunity and hypersensitivity disorders, *Clinical and Experimental Immunology*, 62, 1-12

- Kay, A.B. & Lessof, M.H., 1992. Allergy: Conventional and alternative concepts, *Clinical and Experimental Allergy*, 22 (suppl. 3), 2-44
- Kimata, H., Yoshida, A., Ishioka, C., Lindley, I. & Mikawa, H., 1992. Interleukin-8 (IL-8) selectively inhibits immunoglobulin E production induced by IL-4 in human B cells, *Journal of Experimental Medicine*, 176, 1227-1231
- Kiniwa, M., Gately, M., Gubler, U., Chizzonite, R., Fargeas, C. & Delespesse, G., 1992. Recombinant Interleukin-12 suppresses the synthesis of Immunoglobulin E by Interleukin-4 stimulated human lymphocytes, *Journal of Clinical Investigation*, 90, 262-266
- King, C.L., Low, C.C. & Nutman, T.B., 1993. IgE production in human helminth infection, *The Journal of Immunology*, 150, 1873-1880
- Kroegel, C., Dewar, A., Yukawa, T., Venge, P., Barnes, P.J. & Chung, K.F., 1993. Ultrastructural characterization of platelet-activating factor-stimulated human eosinophils from patients with asthma, *Clinical Science*, 84, 391-399
- Lebedin, Y.S.M. Raudla, A. & Chucalin, A.G., 1991. Serum levels of Interleukin 4, Interleukin 6 and Interferon gamma following in vivo isotype-specific activation of IgE synthesis in humans, *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 96, 92-94
- Leung, D.Y.M., 1993. Mechanisms controlling the human immunoglobulin E response: New directions in the therapy of allergic diseases, *Pediatric Research*, 33 (suppl.), S56-S61
- Lilja, G., Johansson, S.G.C., Kusoffsky, E. & Oman, H., 1990. IgE levels in cord blood and at 4-5 days of age: relation to clinical symptoms of atopic disease up to 18 months of age, *Allergy*, 45, 436-444

- Lilja, G., Magnusson, C.G.M., Oman, H. & Johansson, S.G.O., 1990. Serum levels of IgG subclasses in relation to IgE and atopic disease in early infancy, *Clinical and Experimental Allergy*, 20, 407-413
- Lilja, G., Magnusson, C.G.M., Johansson, S.G.O., Kusoffsky, E. & Oman, H., 1992. Neonatal IgE levels and three different blood sampling techniques, *Allergy*, 47, 522-526
- Limaye, A.P., Abrams, J.S., Silver, J.E., Ottesen, E.A. & Nutman, T.B., 1990. Regulation of parasite-induced eosinophilia: selectively increased Interleukin 5 production in helminth-infected patients, *The Journal of Experimental Medicine*, 172, 399-402
- Mahalanabio, D., Jalan, N. & Maitra, T.K., 1976. Vitamin A absorption in ascariasis, *American Journal of Clinical Nutrition*, 29, 1372
- Mahanty, A., Abrams, J.S., King, C.L., Limaye, A.P. & Nutman T.B., 1992. Parrallel regulation of IL-4 and IL-5 in human helminth infections, *The Journal of Immunology*, 148, 3567-3571
- Masters, S. & Barrett-Connor, 1985. Parasites and asthma - predictive or protective?, *Epidemiologic Reviews*, 7, 49-58
- Matsumoto, T., 1991. Ongoing IgE synthesis by atopic B cells is enhanced by Interleukin-3 and suppressed directly by Interferon-gamma in vitro, *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 95, 48-52
- Merrett, T.G., Merrett, J. & Cookson, J.B., 1976. Allergy and parasites: the measurement of total and specific IgE levels in urban and rural communities in Rhodesia, *Clinical Allergy*, 6, 131-134
- Metzger, H., 1991. The high affinity receptor for IgE on mast cells, *Clinical and Experimental Immunology*, 21, 3-7

- Michel, F.B., Bousquet, J., Greillier, P., Robinet-Levy, M. & Coulomb, Y., 1980. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 65, 422-430
- Miyajima, A., Miyatake, S., Schreurs, J., De Vries, J., Arai, N., Yokota, T. & Arai, K.I., 1988. Coordinate regulation of immune and inflammatory responses by T-cell derived lymphokines, *The FASEB Journal*, 2, 2462-2473
- Montefort, S., Roche, W.R., Howarth, P.H., Djukanovic, R., Gratziau, C., Carroll, M., Smith, L., Britten, K.M., Haskard, D., Lee, T.H. & Holgate, S.T., 1992. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) expression in the bronchial mucosa of normal and asthmatic subjects, *The European Respiratory Journal*, 5, 815-823
- Moqbel, R. & Pritchard, D.I., 1990. Parasite and allergy: evidence for a 'cause and effect' relationship, *Clinical and Experimental Allergy*, 20, 611-618
- Morris, A.J., 1992. Adhesion molecules and adhesion mechanisms in the pathogenesis of asthma, *Current Allergy*, 5, 4-5
- Nusslein, H.G., Winter, M., Träg, T. & Kalden, J.R., 1991. Interleukin-4-induced IgG subclass and IgE secretion in mononuclear cells from atopic donors, *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 95, 257-260
- Nusslein, H.G., Träg, T., Winter, M., Dietz, A. & Kalden, J.R., 1992. The role of T cells and the effect of hydrocortisone on interleukin-4- induced IgE synthesis by non-T cells, *Clinical and Experimental Immunology*, 90, 286-292
- Oryszczyn, M.P., Godin, J., Annesi, I., Hellier, G. & Kauffmann, F., 1991. In utero exposure to parental smoking, cotinine measurements and cord blood IgE, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 87, 1169-1174
- Ownby, D.R., Johnson, C.C. & Peterson, E.L., 1991. Maternal smoking does not influence cord serum IgE or IgD concentrations, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 88, 555-560

- Parks, T., Felix, K., Rice, T., Subbarao, P.V., Marimuthu, K.M. & Rao, D.C., 1990. A genetic study of immunoglobulin E and atopic disease based on families ascertained through asthmatic children, *Human Heredity*, 40, 69-76
- Pawlowski, Z.S., 1978. Ascariasis, *Clinics in Gastroenterology*, 7, 157-178
- Pawlowski, Z.S. & Arfaa, F., 1984. Ascariasis In: Warren & Mahmoud (eds.), *Tropical and Geographical Medicine*, McGraw-Hill Books, New York
- Pène, J., Rousset, F.M., Brière, F., Chrétien, I., Paliard, X., Banchereau, J., Spits, H. & De Vries, J.E., 1988. IgE-production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by Interferon-gamma, *Journal of Immunology*, 141, 1218-1224
- Potter, P.C., 1993. Eosinophils in allergic disease, *Current Allergy*, 6, 11
- Pritchard, D.I., 1993. Immunity to helminths: is too much IgE parasite- rather than host-protective?, *Parasite Immunology*, 15, 5-9
- Pueringer, R.J. & Hunninghake, G.W., 1992. Inflammation and airway reactivity in asthma, *The American Journal of Medicine*, 92 (suppl. 6A), 6A-38S
- Raphael, S.S. (ed.), 1983. Parasitology In: *Lynch's Medical Laboratory Technology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia
- Ricci, M., 1992. T cells, IgE and allergic inflammation, *International Archives of Allergy and Immunology*, 99, 165-171
- Richards, G.I.D. & Baker, M.S., 1988. *The epidemiology and prevention of important diseases*, Churchill Livingstone, Edinburgh
- Ronchetti, R., Bonci, E., Cutrera, R., De Castro, G., Indinnimeo, L., Midulla, F., Tancredi, G. & Martinez, F.D., 1992. Enhanced allergic sensitisation related to parental smoking, *Archives of Diseases in Childhood*, 67, 490-500

- Rousset, F., De Waal, F., Melefijt, B., Slierendregt, B., Aubry, J., Bonnefoy, J.V., Defrance, T., Banchereau, J. & De Vries, J.E., 1988. Regulation of Fc receptors for IgE (CD23) and class II MHC antigen expression on Burkitt's lymphoma cell lines by human IL-4 and Interferon-gamma, *Journal of Immunology*, 140, 2625-2632
- Rousset, F., Robert, J., Andary, M., Bonnin, J.P., Souillet, G., Chrétien, I., Brière, F., Pène, J. & De Vries, J.E., 1991. Shifts in Interleukin-4 and Interferon-gamma production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 87, 58-69
- Rugtveit, J., 1990. Environmental factors in the first months of life and the possible relationship to later development of hypersensitivity, *Allergy*, 45, 154-156
- Ruiz, R.G.G., Richards, D., Kemeny, D.M. & Price, J.F., 1991. *Clinical and Experimental Allergy*, 21, 467-472
- Sanderson, C.J., 1992. Interleukin-5, eosinophils and disease, *Blood*, 79, 3101-3109
- Shamssain, M.H., 1990. Forced expiratory indices in normal black Southern African children aged 6-19 years, *Thorax*, 46, 175-179
- Sheffer, A.L., 1992. International consensus report on diagnosis and management of asthma, *Allergy*, 47, 1-61
- Shephard, E.G., Macfarlane, C.M. & Joubert, J.R., 1982. A Radioallergosorbent test (RAST) for Ascaris lumbricoides, *Allergy*, 37, 231-239
- Sinniah, B. & Subramaniam, K., 1991. Factors influencing the egg production of Ascaris lumbricoides: relationship to weight, length and diameter of worms, *Journal of Helminthology*, 65, 141-147
- Slifman, N.R., Adolphson, C.R. & Gleich, G.J., 1988. Eosinophils: Biochemical and cellular aspects In: Middleton, E., Reed, C.E., Ellis, E.F., Adkinson, N.F. & Yunginger, J.W. (eds.), *Allergy Principles and Practice*, The C.V. Mosby Company, St. Louis



- Stephenson, L.S., 1980. The contribution of *Ascaris lumbricoides* to malnutrition in children, *Parasitology*, 81, 221-233
- Tan, H.P., Lebeck, L.K. & Nehlsen-Cannarella, 1992. Regulatory role of cytokines in IgE-mediated allergy, *Journal of Leukocyte Biology*, 52, 115-118
- Tietze, P.E. & Tietze, P.H., 1991. The roundworm, *Ascaris lumbricoides*, *Primary Care Clinics in Office Practice*, 18, 25-41
- Tullis, D.C.H., 1970. Bronchial asthma associated with intestinal parasites, *The New England Journal of Medicine*, 282, 370-372
- Turner, K.J., Quinn, E.H. & Anderson, H.R., 1978. Regulation of asthma by intestinal parasites, *Immunology*, 35, 281-288
- Turner, K.J., Feddema, L. & Quinn, E.H., 1979. Non-specific potentiation of IgE by parasitic infections in man, *International Archives in Allergy and Applied Immunology*, 58, 232-236
- Turton, J.A., 1976. IgE, parasites and allergy, *The Lancet*, 2, 686
- Van Dellen, R.G. & Thompson, J.H., 1971. Absence of intestinal parasites in asthma, *The New England Journal of Medicine*, 285, 146-148
- Vander, A.J., Sherman, J.H. & Luciano, D.S., 1990. *Human Physiology: The mechanisms of body function*, McGraw-Hill Publishing Company, New York
- Warrell, D.A., Fawcett, I.W., Harrison, B.D.W., Agamah, A.K., Ibu, J.O., Pope, H.M. & Maberly, D.J., 1975. Bronchial asthma in the Nigerian savanna region, *Quarterly Journal of Medicine*, 1054, 325-347
- Weil, G.J., Hussain, R., Kumaraswami, V., Tripathy, S.P., Phillips, K.S. & Ottesen, E.A., 1983. Prenatal allergic sensitization to helminth antigens in offspring of parasite-infected mothers, *The Journal of Clinical Investigation*, 71, 1124-1129

- Weller, P.F., 1991. The immunobiology of eosinophils, *The New England Journal of Medicine*, 324, 1110-1118
- Weller, P.F., 1992 (a). Cytokine regulation of eosinophil function, *Clinical Immunology and Immunopathology*, 62, S55-S59
- Weller, P.F., 1992(b). Roles of eosinophils in allergy, *Current Opinion in Immunology*, 4, 782-787
- Wide, L., Bennich, H. & Johansson, S.G.O., 1967. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies, *The Lancet*, 2, 1105-1107
- Winqvist, I., Oloffson, T., Olsson, I., Persson, A.M. & Hallberg, T., 1982. Altered density, metabolism and surface receptors of eosinophils in eosinophilia, *Immunology*, 47, 531-539
- Wjst, M., Dold, S., Reitmeir, P., Stiepel, E. & Von Mutius, E., 1992. Month of birth and allergic disease at the age of 10, *Clinical and Experimental Allergy*, 22, 1026-1031
- Wu, C.Y., Sarfati, M., Heusser, C., Fournier, S., Rubio-Trujillo, M., Peleman, R. & Delespesse, G., 1991. Glucocorticoids increase the synthesis of immunoglobulin E by Interleukin 4-stimulated human lymphocytes, *Journal of Clinical Investigation*, 87, 870-877
- Wu, C.Y., Brinkmann, V., Cox, D., Heusser, C. & Delespesse, 1992. Modulation of human IgE synthesis by transforming growth factor- $\beta$ , *Clinical Immunology and Immunopathology*, 62, 277-284
- Yunginger, J.W., Reed, C.E., O'Connell, E.J., Melton, L.J., O'Fallon, W.M. & Silverstein, M.D., 1992. A community-based study of the epidemiology of asthma, *American Review of Respiratory Disease*, 146, 888-894
- Zhang, K., Clark, E.A. & Saxon, A., 1991. CD40 stimulation provides an Interferon-gamma and IL-4 dependent differentiation signal directly to human B cells for IgE production, *The Journal of Immunology*, 146, 1836-1842